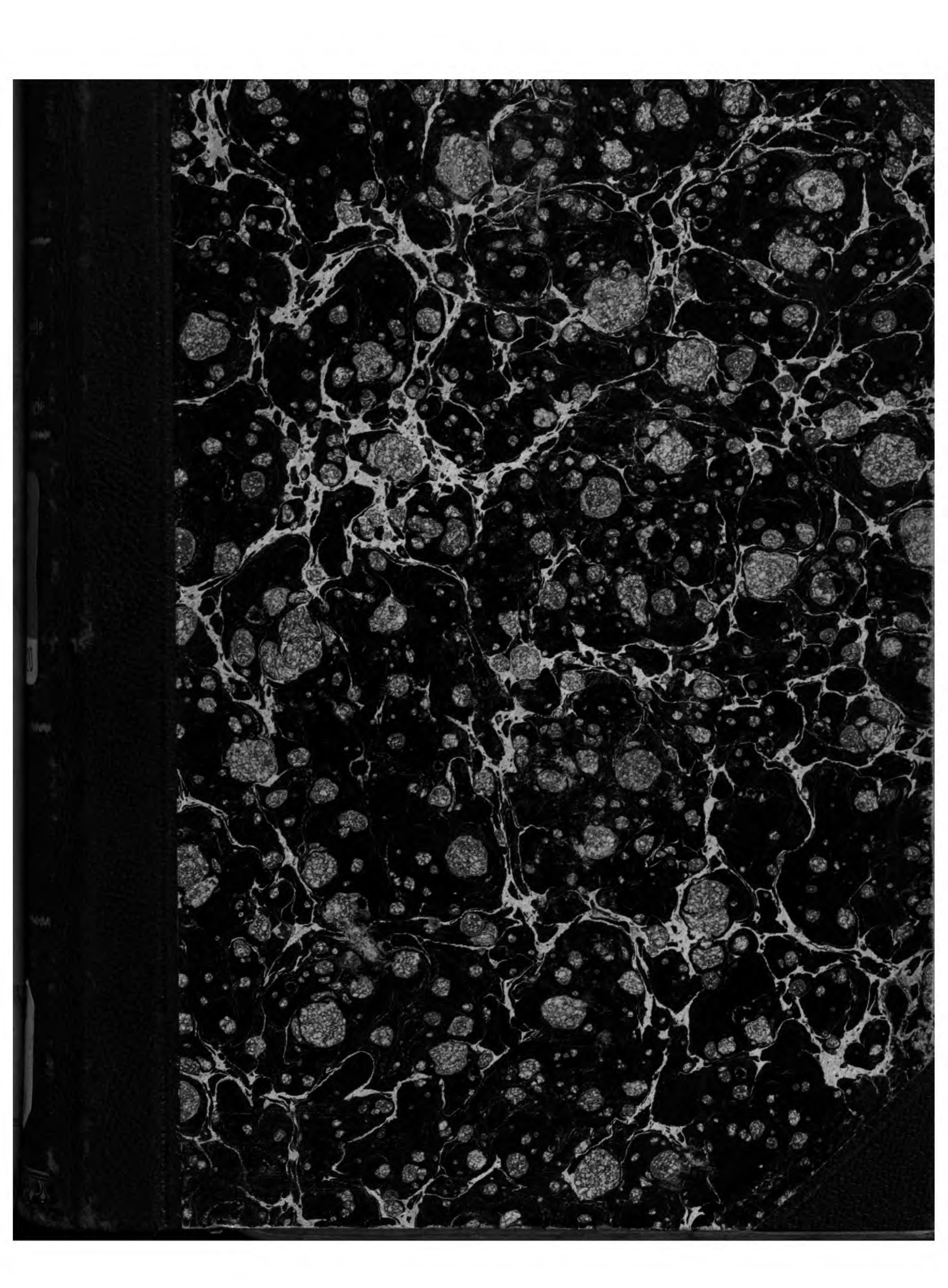






ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN STRASSBURG, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

FÜNFUNDDREISSIGSTER BAND.

MIT 52 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 2 TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1895.

Inhalt des fünfunddreissigsten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 20. December 1894).

Zweites und drittes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 28. März 1895).

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 21. Mai 1895).

Sechstes Heft

(ausgegeben am 17. Juni 1895).



I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber einen wirksamen Bestandtheil von Rhizoma Pannae.

Von

R. Boehm,

unter Mitwirkung des stud. med. **A. Döllken.**

Im Archiv der Pharmacie hat vor einiger Zeit R. Kürsten[1]) über Untersuchungen berichtet, welche von ihm im hiesigen pharmakologischen Institut mit Rhizoma Pannae angestellt worden waren. Diese Droge, über deren Geschichte und anatomischen Bau sich Näheres in der Kürsten'schen Abhandlung findet, ist der unterirdische Stamm eines im Caplande einheimischen Farrenkrautes, Aspidium athamanticum, und wird gegenwärtig besonders von Seiten der Homöopathen häufig als prompt wirkendes Bandwurmmittel angewandt.

Kürsten hatte aus dem Rhizom einen gut krystallisirenden, in manchen Eigenschaften dem Filicin oder der Filixsäure ähnlichen, damit aber sicher nicht identischen Körper isolirt, der vorläufig den Namen Pannasäure erhielt, bei 192° C. schmilzt und bei der Elementaranalyse im Mittel 62,61 Proc. C und 6,71 Proc. H lieferte, der Formel $C_{11}H_{14}O_4$ entsprechend.

Die weitere Aufgabe war nun, diesen neuen Körper auf seine Wirkung zu untersuchen. Versuche, welche damit in grösserer Anzahl an Fröschen und Kaninchen angestellt wurden, führten bald zu der Ueberzeugung, dass derselbe nicht wohl der hauptsächliche wirksame Bestandtheil des Pannarhizoms sein konnte. Es machte schon erhebliche Schwierigkeiten, von der Substanz für Thierversuche geeignete Lösungen herzustellen. In kohlensauren Alkalien nur sehr spärlich löslich, konnte sie nur mit Hülfe von verdünnter Natronlauge etwas reichlicher in Lösung gebracht werden. Diese Lösungen reagirten

1) Archiv der Pharmacie 1891.

natürlich stark alkalisch, waren nicht frei von localen Wirkungen und erwiesen sich ausserdem als leicht zersetzlich insofern, als die ursprüngliche, lichtgelbe Farbe derselben nach einigen Stunden sich in Ziegelroth verwandelte. Die daher stets nur mit ganz frischen Lösungen ausgeführten Versuche gaben an Kaninchen gänzlich negative Resultate, bei Fröschen wurde nach subcutaner Injection von einigen Centigrammen bisweilen, aber keineswegs constant, allgemeine Lähmung und Herzstillstand beobachtet.

Während wir mit diesen Versuchen beschäftigt waren, erschien die Arbeit von Poulson[1]), worin angegeben wird, dass das an sich ebenfalls nicht wirksam befundene Filicin (krystallinische Filixsäure der Autoren) in einen wirksamen amorphen Körper, die Filixsäure, übergeführt wird, indem man die Lösung des Filicin in verdünnten Alkalien mit verdünnter Säure fällt, den amorphen Niederschlag abfiltrirt, auswäscht und trocknet.

Die Hoffnung, auf diese Weise die Kürsten'sche Pannasäure in eine wirksame Modification überzuführen, war von vornherein nicht gross, weil mehrfach früher schon beobachtet worden war, dass man durch Ausfällen alkalischer Lösungen von Pannasäure mit Säuren zwar zunächst einen amorphen, weissen Niederschlag erhält, derselbe aber schon durch einmaliges Ausschütteln mit Aether wieder in die ursprüngliche krystallinische Substanz übergeht. Trotzdem wurde eine Versuchsreihe angestellt, worin die durch Fällung der alkalischen Pannasäurelösung erhaltene amorphe, weisse Substanz zu Thierversuchen diente. Sie erwies sich in kohlensauren Alkalien als ebensowenig löslich, wie krystallinische Pannasäure, und die mit verdünnter Natronlauge angefertigten Lösungen wirkten nicht stärker und auch nicht sicherer, als die der krystallinischen Substanz.

Angesichts dieser negativen Befunde sah ich mich genöthigt, auf die Mutterdroge, das Rhizoma Pannae, zurückzugreifen und zu untersuchen, ob aus demselben nicht neben der krystallinischen Pannasäure ein anderer wirksamer Körper zu erhalten war. Die dahin zielenden Versuche haben dann auch alsbald zu einer befriedigenden Lösung der Frage geführt.

Es ergab sich, dass man am vortheilhaftesten vom ätherischen Extracte des Rhizoms ausgeht. (Kürsten hatte bei der Darstellung der krystallisirten Pannasäure das alkoholische verwendet.)

Zunächst war natürlich dieses selbst auf seine Wirkung an Thieren zu prüfen. Es war aus mehreren frischen Sendungen des Rhizoms im

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. 1891.

Deplacirungsapparat dargestellt worden und bildete eine in der Consistenz dem Filixextract ähnliche, rothbraune, oder auch grünlichbraune Masse von eigenthümlichem Geruch und sehr hässlichem, bitterkratzendem Geschmack. Um eine für Thierversuche geeignete Lösung zu erhalten, wurden kleine Quantitäten des Extractes mit verdünnter Natriumcarbonatlösung behandelt, von ungelöstem Fett abfiltrirt, das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure gefällt, der Niederschlag rasch abfiltrirt, gut mit Wasser gewaschen und wieder in Aether aufgelöst. Die Aetherlösung wurde auf tarirter Schaale verdunstet und aus dem Rückstande mittelst Wasser und kleinen Mengen von Na_2CO_3 eine 10 proc. Lösung hergestellt.

I. Versuch. Rana esculenta.

4 h. 59 m. 0,01 g in 1 ccm Wasser in den Brustlymphsack injicirt.
5 h. 24 m. Athmung hat aufgehört.
6 h. Lähmung.
Am folgenden Morgen wird der Thorax geöffnet. Herzstillstand in Diastole.

II. Versuch. Rana temporaria.

4 h. 40 m. 0,01 g in 1 ccm Wasser in den Brustlymphsack injicirt.
4 h. 45 m. Athmung sistirt.
4 h. 50 m. Totale Lähmung.
4 h. 55 m. Herz blossgelegt: 8 Schläge in 1 Minute.
5 h. Herzstillstand in Diastole.

Nachdem noch durch wiederholte ähnliche Versuche die intensive Giftwirkung des in kohlensaurem Natron löslichen Theils des ätherischen Extractes bestätigt worden war und sich schon aus diesen Beobachtungen eine grosse Aehnlichkeit der Wirkung mit der des Farrenkrautextractes (Lähmung und Herzstillstand) ergeben hatte, versuchte ich, den wirksamen Bestandtheil zu isoliren, was auf folgendem einfachem Wege gelang.

Das ätherische Extract wird mit so viel Aether versetzt, dass es eben dünnflüssig wird, und hierauf in einem Scheidetrichter mit einer nicht zu verdünnten (6—10 proc.) Lösung von Natriumcarbonat ausgeschüttelt. Im Aether bleiben Fette und ähnliche Körper zurück, während die Sodalösung sich dunkelrothbraun färbt. Letztere wird von der ätherischen Schichte abgetrennt und nun zunächst noch bei alkalischer Reaction mit Aether wieder ausgeschüttelt. Der roth gefärbte Schütteläther lieferte nach dem Verdunsten unmittelbar krystallinische Pannasäure, die von anhängenden Farbstoffen durch Umkrystallisiren aus heissem Spiritus leicht gereinigt werden konnte.

Die so von der Pannasäure befreite Sodalösung wird nunmehr

natürlich stark alkalisch, waren nicht frei von localen Wirkungen und erwiesen sich ausserdem als leicht zersetzlich insofern, als die ursprüngliche, lichtgelbe Farbe derselben nach einigen Stunden sich in Ziegelroth verwandelte. Die daher stets nur mit ganz frischen Lösungen ausgeführten Versuche gaben an Kaninchen gänzlich negative Resultate, bei Fröschen wurde nach subcutaner Injection von einigen Centigrammen bisweilen, aber keineswegs constant, allgemeine Lähmung und Herzstillstand beobachtet.

Während wir mit diesen Versuchen beschäftigt waren, erschien die Arbeit von Poulson[1]), worin angegeben wird, dass das an sich ebenfalls nicht wirksam befundene Filicin (krystallinische Filixsäure der Autoren) in einen wirksamen amorphen Körper, die Filixsäure, übergeführt wird, indem man die Lösung des Filicin in verdünnten Alkalien mit verdünnter Säure fällt, den amorphen Niederschlag abfiltrirt, auswäscht und trocknet.

Die Hoffnung, auf diese Weise die Kürsten'sche Pannasäure in eine wirksame Modification überzuführen, war von vornherein nicht gross, weil mehrfach früher schon beobachtet worden war, dass man durch Ausfällen alkalischer Lösungen von Pannasäure mit Säuren zwar zunächst einen amorphen, weissen Niederschlag erhält, derselbe aber schon durch einmaliges Ausschütteln mit Aether wieder in die ursprüngliche krystallinische Substanz übergeht. Trotzdem wurde eine Versuchsreihe angestellt, worin die durch Fällung der alkalischen Pannasäurelösung erhaltene amorphe, weisse Substanz zu Thierversuchen diente. Sie erwies sich in kohlensauren Alkalien als ebensowenig löslich, wie krystallinische Pannasäure, und die mit verdünnter Natronlauge angefertigten Lösungen wirkten nicht stärker und auch nicht sicherer, als die der krystallinischen Substanz.

Angesichts dieser negativen Befunde sah ich mich genöthigt, auf die Mutterdroge, das Rhizoma Pannae, zurückzugreifen und zu untersuchen, ob aus demselben nicht neben der krystallinischen Pannasäure ein anderer wirksamer Körper zu erhalten war. Die dahin zielenden Versuche haben dann auch alsbald zu einer befriedigenden Lösung der Frage geführt.

Es ergab sich, dass man am vortheilhaftesten vom ätherischen Extracte des Rhizoms ausgeht. (Kürsten hatte bei der Darstellung der krystallisirten Pannasäure das alkoholische verwendet.)

Zunächst war natürlich dieses selbst auf seine Wirkung an Thieren zu prüfen. Es war aus mehreren frischen Sendungen des Rhizoms im

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. 1891.

Deplacirungsapparat dargestellt worden und bildete eine in der Consistenz dem Filixextract ähnliche, rothbraune, oder auch grünlichbraune Masse von eigenthümlichem Geruch und sehr hässlichem, bitterkratzendem Geschmack. Um eine für Thierversuche geeignete Lösung zu erhalten, wurden kleine Quantitäten des Extractes mit verdünnter Natriumcarbonatlösung behandelt, von ungelöstem Fett abfiltrirt, das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure gefällt, der Niederschlag rasch abfiltrirt, gut mit Wasser gewaschen und wieder in Aether aufgelöst. Die Aetherlösung wurde auf tarirter Schaale verdunstet und aus dem Rückstande mittelst Wasser und kleinen Mengen von Na_2CO_3 eine 10 proc. Lösung hergestellt.

I. Versuch. Rana esculenta.

4 h. 59 m. 0,01 g in 1 ccm Wasser in den Brustlymphsack injicirt.
5 h. 24 m. Athmung hat aufgehört.
6 h. Lähmung.
Am folgenden Morgen wird der Thorax geöffnet. Herzstillstand in Diastole.

II. Versuch. Rana temporaria.

4 h. 40 m. 0,01 g in 1 ccm Wasser in den Brustlymphsack injicirt.
4 h. 45 m. Athmung sistirt.
4 h. 50 m. Totale Lähmung.
4 h. 55 m. Herz blossgelegt: 8 Schläge in 1 Minute.
5 h. Herzstillstand in Diastole.

Nachdem noch durch wiederholte ähnliche Versuche die intensive Giftwirkung des in kohlensaurem Natron löslichen Theils des ätherischen Extractes bestätigt worden war und sich schon aus diesen Beobachtungen eine grosse Aehnlichkeit der Wirkung mit der des Farrenkrautextractes (Lähmung und Herzstillstand) ergeben hatte, versuchte ich, den wirksamen Bestandtheil zu isoliren, was auf folgendem einfachem Wege gelang.

Das ätherische Extract wird mit so viel Aether versetzt, dass es eben dünnflüssig wird, und hierauf in einem Scheidetrichter mit einer nicht zu verdünnten (6—10 proc.) Lösung von Natriumcarbonat ausgeschüttelt. Im Aether bleiben Fette und ähnliche Körper zurück, während die Sodalösung sich dunkelrothbraun färbt. Letztere wird von der ätherischen Schichte abgetrennt und nun zunächst noch bei alkalischer Reaction mit Aether wieder ausgeschüttelt. Der roth gefärbte Schüttteläther lieferte nach dem Verdunsten unmittelbar krystallinische Pannasäure, die von anhängenden Farbstoffen durch Umkrystallisiren aus heissem Spiritus leicht gereinigt werden konnte.

Die so von der Pannasäure befreite Sodalösung wird nunmehr

mit verdünnter Schwefelsäure bis zur sauren Reaction versetzt, worauf ein sehr voluminöser Niederschlag entsteht, und nun abermals mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether löst den Niederschlag fast momentan, und nach 2—3 maliger Erneuerung desselben bleibt die wässrige Schichte fast ungefärbt zurück. Nach dem Abdestilliren des Aethers verbleibt eine rothbraune Extractmasse, welche unter dem Exsiccator nach einiger Zeit krystallinisch wird. Die färbenden Verunreinigungen lassen sich durch vorsichtiges Abwaschen mit wenig absolutem Alkohol leicht beseitigen, und man erhält zuletzt leicht röthlich gefärbte nadelförmige Krystalle, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus kochendem Alkohol nahezu farblos werden, sich leicht in Aether, wenig in kaltem Alkohol, ausserdem aber auch in Petroläther und Benzol lösen. In Wasser sind sie so gut wie unlöslich, langsam, aber vollständig löslich in verdünnten kohlensauren Alkalien. Der Schmelzpunkt wurde constant bei 136—137° C. gefunden, während Kürsten's Pannasäure bei 192° C. schmilzt.

Herr Gallas, welcher auf meine Veranlassung eine grössere Menge Rhizoma Pannae verarbeitet hat, fand bei der Elementaranalyse des soeben beschriebenen Körpers Zahlen, welche mit den von Kürsten für Pannasäure erhaltenen übereinstimmten. Da aber an eine Identität beider Körper nicht zu denken ist, so handelt es sich höchst wahrscheinlich um einen Fall von Isomerie. Die näheren Beziehungen der beiden Substanzen zu einander aufzuklären, wird die Aufgabe fortgesetzter chemischer Untersuchungen sein. Hier möchte ich nur diejenigen Eigenschaften des neuen Körpers erwähnen, welche seine Unterscheidung von der Pannasäure Kürsten's leicht ermöglichen. Eisenchlorid bewirkt in der alkoholischen Lösung eine rothbraune Färbung (Pannasäure Grünfärbung). Beim Befeuchten der Krystalle mit concentrirter H_2SO_4 erfolgt in der Kälte keine Färbung. Erst beim vorsichtigen Erwärmen treten citronengelbe Färbung und deutlicher Isobuttersäuregeruch auf (Pannasäure: Gelbfärbung schon in der Kälte).

Concentrirte Salpetersäure bewirkt auch beim Erwärmen keine bemerkenswerthe Veränderung (Pannasäure: Blutrothfärbung).

Der wichtigste Unterschied der beiden Stoffe besteht aber darin, dass der eine fast unwirksam (wohl weil in indifferenten wässrigen Lösungsmitteln unlöslich), der andere aber von sehr intensiver Wirkung auf Thiere ist.

Um einer späteren, auf eingehendere chemische Untersuchung sich stützenden Nomenclatur nicht vorzugreifen, will ich, obwohl mir der Säurecharakter der Kürsten'schen Substanz selbst noch sehr

zweifelhaft erscheint, den neuen Körper vorläufig als „wirksame Pannasäure" bezeichnen.

Die Wirkungen der wirksamen Pannasäure.

Unsere Versuche erstreckten sich zunächst auf Frösche.

Die erforderlichen Lösungen werden zweckmässig so hergestellt, dass man einige Milligramme der Krystalle auf einem tarirten Uhrglas abwägt und unter Zusatz einiger Tropfen Sodalösung und der berechneten Menge Wasser so lange mit einem in eine Spitze ausgezogenen Glasstabe verreibt, bis vollständige Lösung erfolgt ist, was immer einige Zeit in Anspruch nimmt. Grössere Mengen von Lösung für mehrere Versuche herzustellen, ist unzweckmässig, weil sich die Lösung auch in kohlensauren Alkalien bald unter Rothfärbung zersetzt und dadurch alle Wirksamkeit verliert. Die frisch bereitete Lösung zeichnet sich durch einen höchst intensiven bitteren und widerlichen Geschmack aus.

Die reine Substanz entfaltet ihre sehr charakteristischen Wirkungen beim Frosche, und zwar sowohl bei Esculenta, als auch bei Temporaria, in Dosen von 1,0 mg an. Diese Menge wirkt bei nicht allzu grossen Fröschen in der Regel auch schon tödtlich. Die Wirkungen unterhalb 1,0 mg gelegener Mengen sind unsicher und rasch vorübergehend. Verschiedenheiten in der Wirkung grösserer und kleinerer Gaben (von 1,0—10,0 mg) sind nur insofern wahrzunehmen, als die Wirkung grösserer Mengen rascher eintritt und abläuft, als die kleiner.

Die ersten 10—30 Minuten nach der Injection einer Giftdose in den Lymphsack zeigt das Thier keinerlei abnorme Erscheinungen. Nach dieser Zeit beobachtet man häufig wiederholtes Aufsperren des Maules, hier und da auch fibrilläre Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen und dann meistens ziemlich rasch vollendete totale allgemeine Paralyse mit völliger Aufhebung aller Reflexe. Das Thier ist 30—70 Minuten nach der Vergiftung todt.

Lässt man den Frosch nach Ausführung der Injection unberührt in seinem Behälter, so äussert er beim Eintritt der Wirkung nicht die geringste Bewegung oder Unruhe. Man bemerkt nur, dass zu einer bestimmten Zeit die Athembewegungen an der Kehle schwächer werden und bald ganz aufhören. Im Uebrigen bleibt das Thier in seiner gewöhnlichen Position, der Kopf sinkt nicht wie bei anderen Formen der Paralyse herab, weil bei der Entwicklung der Paralyse die vorderen Extremitäten sehr bald starr werden.

Sehr überraschend ist nun die Thatsache, dass nach grossen wie nach kleinen tödtlichen Dosen die Muskelerregbarkeit meistens

schon, sobald die Paralyse sich allgemein entwickelt hat, oder doch höchstens 5—15 Minuten später, total aufgehoben ist, so dass man auch durch die stärksten elektrischen Reize bei directer und natürlich auch bei indirecter Reizung keine Spur von Reaction mehr erhält. Die Aufhebung der Muskelerregbarkeit kann schon vorhanden sein, ehe das Herz vollständig gelähmt ist, welches allerdings bald vor, bald nach der Ausbildung der allgemeinen Paralyse in Diastole stillsteht.

Die wirksame Pannasäure qualificirt sich demnach als ein eminentes Muskelgift und wird nach dieser Richtung hin noch eingehender untersucht werden.

Wir lassen hier zunächst einige Versuchsprotokolle folgen.

1. 6. Juni 1891. Mittelgrosse Esculenta.

5 h. 23 m. Injection von 0,002 g in 1 ccm Wasser + 3 Tropfen Sodalösung in den Bauchlymphsack.

5 h. 38 m. Abnahme der Motilität. Steifheit der vorderen Extremitäten.

5 h. 39 m. Athmung sistirt.

5 h. 43 m. Totale Lähmung.

5 h. 46 m. Muskeln der Hinterextremitäten reagiren nur noch sehr schwach bei directer Reizung (Rollenabstand 5 cm).

5 h. 47 m. Indirecte Reizung beider Ischiadici ohne jede Wirkung.

2. Mittelgrosse Esculenta.

6 h. 5 m. Injection von 1,0 mg in den Brustlymphsack.

6 h. 30 m. Maulaufsperren, Athmung schwach und selten. Steifheit der vorderen Extremitäten.

6 h. 35 m. Athmung sistirt.

6 h. 38 m. Allgemeine Lähmung. Herz in Diastole stillstehend, contrahirt sich weder auf mechanische Reize, noch nach Application von Atropin.

6 h. 43 m. Directe Reizung des Muskels von Erfolg bei 5 cm Rollenabstand.

6 h. 50 m. Directe Reizung des Muskels von Erfolg bei 3 cm Rollenabstand.

7 h. Muskeln ganz unerregbar.

3. Mittelgrosse Esculenta.

4 h. 30 m. Injection von 0,0013 g in den Brustlymphsack. Wirkung entwickelt sich langsamer; erst um 5 h. 39 m. sistirt die Athmung. Steifheit der vorderen Extremitäten; allgemeine Lähmung, Herz, blossgelegt, schlägt noch 14 mal in $^1/_2$ Minute.

Reizung der Ischiadici auch mit den stärksten Inductionsströmen ohne Wirkung. Die Extensoren der unteren Extremitäten erweisen sich auch bei directer Reizung mit stärksten Inductionsströmen ganz unerregbar;

in den Flexoren hingegen ist bei directer Reizung noch eine sehr schwache Reaction wahrnehmbar.

6 h. 5 m. ist auch diastolischer Herzstillstand eingetreten.

Ueber den genaueren Verlauf der Störungen der Herzthätigkeit giebt folgender Versuch Aufschluss.

4. Rana esculenta; Herz freigelegt.

Vor der Vergiftung 26 Herzschläge in 30 Secunden.

5 h. 18 m. Injection von 0,01 g in den Lymphsack des Oberschenkels.

5 h. 19 m.	27 Herzschläge in 30 Secunden.	
5 h. 23 m.	25 = = = =	
5 h. 27 m.	23 = = = =	
5 h. 30 m.	22 = = = =	
5 h. 31 m.	21 = = = =	
5 h. 33 m.	20 = = = =	Athmung sistirt.
5 h. 35 m.	16 = = = =	
5 h. 38 m.	14 = = = =	
5 h. 40 m.	12 = = = =	
5 h. 43 m.	10 = = = =	Die Ventrikelcontractionen peristaltisch.
5 h. 45 m.	8 = = = =	
5 h. 50 m.	7 = = = =	
5 h. 55 m.	6 = = = =	
6 h. — m.	4 = = = =	

6 h. 10 m. Ventrikelstillstand in Diastole; an den Vorhöfen noch hier und da Contractionen.

6 h. 15 m. Vollständiger Herzstillstand in Diastole.

Es erfolgt also bald nach der Einverleibung des Giftes eine langsam zunehmende Verlangsamung der Herzthätigkeit, welche nach einem kurzen Stadium unregelmässiger peristaltischer Ventrikelcontractionen zum diastolischen Herzstillstand führt.

Es zeigte sich, dass bei aufgebundenen Fröschen, jedenfalls infolge langsamerer Resorption des Giftes, alle Wirkungen viel später eintreten, als bei frei beweglichen Fröschen. Aus diesem Grunde fand auch in dem ausführlich mitgetheilten Versuchsbeispiele eine relativ sehr grosse Dose (0,01 g) Anwendung. Wie aus Versuch 2 ersichtlich, ist schon 1 mg hinreichend, um nach circa 40 Minuten diastolischen Herzstillstand herbeizuführen.

Bei Kaninchen konnte durch subcutane Injection von Lösungen der wirksamen Pannasäure keine deutliche Wirkung hervorgerufen werden. Der folgende Versuch illustrirt die Wirkung, wie sie nach intravenöser Injection sich entwickelt.

5. Kaninchen von 1,62 Kilo Körpergewicht. Eine Lösung von 0,027 g reiner wirksamer Pannasäure in 10 ccm Wasser mit der erforderlichen

Menge Soda wird langsam von 12 h. 25 m. bis 12 h. 35 m. in eine Oberschenkelvene injicirt. Während der Injection (nach dem 3. ccm) deutliche Verlangsamung der Herzthätigkeit, nach dem 6. ccm starke Dyspnoe und 2 maliges Aussetzen des Herzschlages. Das Thier wird nun rasch entfesselt und in einen Beobachtungskäfig gesetzt.

12 h. 40 m. Heftigste Dyspnoe und starke Cyanose. Pupillen stark verengert.

12 h. 50 m. Das Thier nimmt die Stellung ein, in welcher es am besten alle Respirationshülfsmuskeln in Thätigkeit setzen kann. Der Kopf weit zurückgebogen. Die willkürlichen Bewegungen erscheinen nicht merklich gestört. Dieser Zustand persistirt bis 1 h. 30 m., wo die Pupillen anfangen enger zu werden.

1 h. 45 m. Auch die Athemnoth nimmt allmählich ab.

2 h. Das Thier athmet normal und erholt sich vollständig.

Auf andere Thiere sind die Versuche bis jetzt noch nicht ausgedehnt worden, wie denn überhaupt eine eingehende experimentelle Analyse der Wirkung einer späteren Mittheilung vorbehalten bleibt. Immerhin sind aber schon die bisherigen Beobachtungen ausreichend, um zu zeigen, dass die wirksame Pannasäure qualitativ in ihren Wirkungen eine grosse Aehnlichkeit mit denen der Filixsäure zeigt (vgl. Poulson, l. c.), quantitativ aber diejenigen der Farrenkrautstoffe um ein Erhebliches übertrifft, wenigstens insoweit es sich um Frösche handelt. Für Kaninchen giebt Poulson die tödtliche Dosis der Filixsäure bei intravenöser Injection auf 0,1 g an. Die schweren Symptome, welche in unserem Versuche schon durch 0,027 g hervorgerufen wurden, lassen vermuthen, dass auch beim Kaninchen die wirksame Pannasäure die Filixsäure an Intensität der Giftwirkung übertrifft.

Zum Zwecke der Anstellung von Versuchen über die vermifuge Wirkung der Substanz übergab ich dieselbe meinem Collegen F. A. Hoffmann, der sie in der Leipziger Poliklinik in Pillenform an Bandwurmkranke verabfolgte. Sie erwies sich bis jetzt in dieser Beziehung als unwirksam in Fällen, wo nachher das Extractum Filicis aethereum prompt wirkte. Es ist noch weiter durch den Versuch zu entscheiden, ob dieser Misserfolg vielleicht durch die Form der Darreichung verschuldet ist. Es ist bemerkenswerth, dass auch ein aus dem Filixextract von mir dargestelltes, auf Frösche intensiv giftig wirkendes trockenes Präparat bei Bandwurmkranken die Wirkung versagte.

Die bei der Darstellung der wirksamen Pannasäure gemachten Erfahrungen veranlassten mich, auch das ätherische Filixextract einer erneuten chemischen Untersuchung zu unterwerfen. Hierüber hoffe ich in Bälde berichten zu können.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Beschreibung eines Myographiontisches für pharmakologische Untersuchungen.

Mitgetheilt von

R. Boehm.

(Mit 2 Abbildungen.)

Im Nachstehenden sollen die Vorrichtungen kurz beschrieben werden, deren wir uns im hiesigen pharmakologischen Institut bei der Untersuchung der Wirkungen von Giften auf den Nervmuskelapparat des Kaltblüters bedienen. Diese Mittheilung macht nicht Anspruch darauf, etwas wesentlich Neues zu bringen. Sie ist aber einerseits dadurch motivirt, dass sie die Methodik einiger Untersuchungen genauer erläutern soll, welchen die nachfolgenden Abhandlungen von mir und von C. G. Santesson gewidmet sind, andererseits dürfte die durch längere Erfahrung erprobte Zusammenstellung der Apparate für verschiedene Versuchsanordnungen manchem Fachgenossen willkommen sein. Der Apparat gestattet:

1. die Aufnahme von Myogrammen bei verschiedener Umlaufszeit des registrirenden Cylinders, die Ermittelung der Form der Muskelcurve und die approximative Berechnung der Latenzzeit;

2. die directe oder indirecte Reizung des Muskels (bei letzterer an drei verschiedenen Stellen des Nerven) durch Einzelschläge oder kurzdauernde tetanisirende Ströme;

3. die genaue Superposition von Serien von Muskelzuckungscurven an ein und derselben Stelle der Abscisse;

4. die Aufnahme sogenannter Ermüdungsreihen auf langsam rotirendem Cylinder bei directer oder indirecter Reizung mit Einzelschlägen oder kurzdauernden Strömen in regelmässigen und variablen Zeitintervallen.

Die Apparate und Leitungen sind so angeordnet, dass in jedem beliebigen Momente von der einen zu der anderen Versuchsanordnung übergegangen werden kann. Taf. I (S. 12) illustrirt die Zusammenstellung

und Verbindung der Apparate auf dem Myographiontisch, Taf. II (S. 13) einzelne Stücke desselben in grösserem Maassstabe.

K Trommelkymographion von Baltzar mit dem Laufwerk LW_1 zum Betriebe der Trommel für die Geschwindigkeiten von 2 Secunden bis 1 Stunde pro Tour = 500 mm. Am unteren Ende der Trommelaxe befindet sich die Nase *A*, welche je nach Bedarf entweder die Contacte der Contacteinrichtung *ES* für Einzelschläge mit Abblendung des Oeffnungs- oder Schliessungsschlages (je nach Stellung des Umschalters U_1), oder die Contacte der Contacteinrichtung *Tet* für Reizung mit tetanisirenden Strömen von viererlei verschiedener Dauer auslöst. Auf Taf. II, Fig. 1 ist das Arrangement *A* — *ES* — *Tet* in grösserem Maassstabe gezeichnet.

E Elemente, *I* aufrechtstehendes Schlitteninductorium mit den Klemmen K_1, K_2 für den secundären und K_3, K_4 für den primären Strom.

LW_2 Laufwerk mit verstellbarer Unterbrechungsvorrichtung für beide Ströme in je 2 Secunden. LW_3 Laufwerk mit verstellbarer Unterbrechungsvorrichtung für beide Ströme, verstellbar sowohl bezüglich des Zeitintervalls der beiden Contacte, als auch bezüglich der Dauer der Reizintervalle (LW_2 und LW_3 Taf. I u. II, Fig. 2 u. 3).

U_3 Umschalter für die Leitungen nach LW_2 oder LW_3 — *Str* Stromwender.

USt Universalstativ, welches auf allseitig beweglichem Arm die feuchte Kammer *FK* mit dem Myographion und dessen Schreibhebel *SchH* trägt.

Tr Transmission von einem Wassermotor (*a*) nach der Axe der Kymographiontrommel, wodurch letztere (nach Lösung ihrer Verbindung mit LW_1) in schnelle Rotation (eine Secunde pro Tour = 500 mm) versetzt werden kann, wenn es sich um die Aufnahme genauer Myogramme handelt. Die Geschwindigkeit des Trommelumlaufes erweist sich auch bei dieser Anordnung als so gleichmässig, dass eine besondere Markirung der Zeit, etwa durch eine Stimmgabel, nicht erforderlich ist.

Durch die Nase *A* und die Contacteinrichtung *ES* wird bewirkt, dass die Curven einer Versuchsreihe immer von demselben Punkte der Abscisse beginnen. Vor Aufnahme des Myogramms wird mit der Hand die Trommel langsam und behutsam gedreht, bis die Nase *A* den Contact auslöst und der Muskel an der ruhenden Trommel eine Zuckung als verticale Linie verzeichnet hat. Diese Linie dient als Marke für den Ort der Abscisse, an welchem der Reiz stattfindet. Der Abstand von dieser Verticalmarke bis zu dem Punkte, an welchem

sich bei schnell rotirender Trommel der Schreibhebel am zuckenden Muskel von der Abscisse entfernt, giebt annähernd genau die Zeitdauer der latenten Reizung (1 mm = 0,002 Secunden).

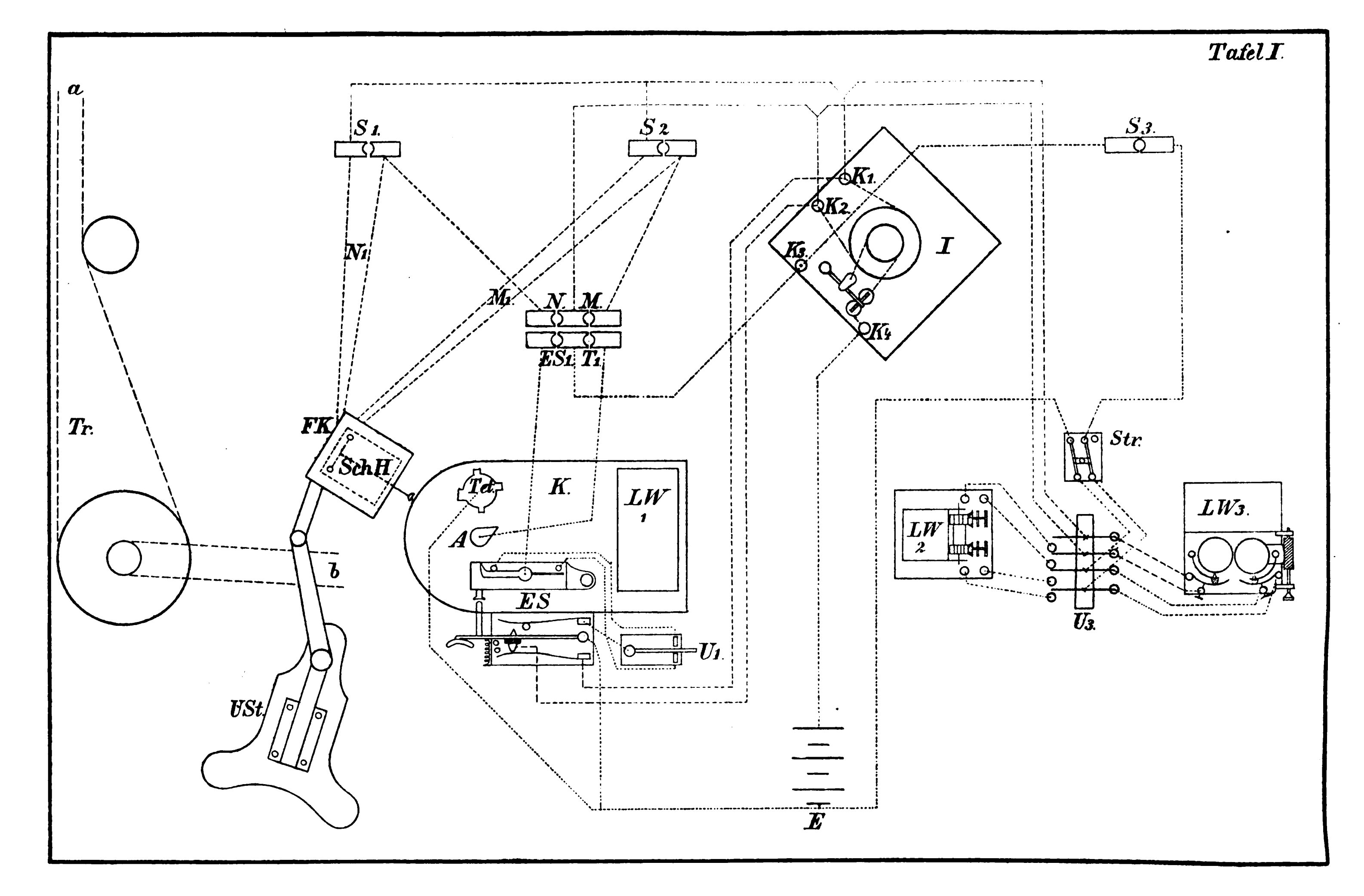
Die Abblendung der Oeffnungs- resp. Schliessungsschläge geschieht in folgender Weise: In gleicher Ebene mit der Nase *A* (Taf. II, Fig. 1) liegen die Hebel *C* und *H*. *C* mit den Contacten *a* und *b* ist auf dem Hartgummistück *D* isolirt und um die Axe *d* so viel nach *A* hin drehbar, dass im richtigen Augenblick die rotirende Nase *A* an diejenige von *C* anstossen und den Contact *a* öffnen und *b* schliessen kann. Hebel *H* trägt den Contact 3 für den primären und, isolirt, den Contact 4 für den secundären Strom (Kurzschluss). Die primäre Stromleitung geht von *E* nach Hebel *H*, durch Contact 3 und die Feder F_2 nach dem Umschalter U_1, von da durch die Contacte *a* oder *b* an Hebel *C*, über die Stöpselung ES_1 durch die Klemmen K_3 und K_4 des Inductoriums zurück nach *E*. Liegt nun Hebel *C* an seinen Contact *a* an und ist Umschalter U_1 entsprechend eingestellt, so wird durch Druck auf den isolirten Knopf K_2 *D* nach *A* zu geführt, der Contact 4 bleibt geschlossen, bis die Feder F_1 an den Stift 5 stösst. Kurz aber, bevor hierdurch der Kurzschluss geöffnet wird, schliesst sich durch Contact 3 der primäre Strom, und beim nunmehr erfolgenden Anstoss der Nase *A* kann nur der Oeffnungsschlag je nach der Stöpselstellung *N* oder *M* auf den Nerv oder Muskel wirken. Ist hingegen der Umschalter U_1 für den Contact *b* eingestellt, so wird nach Druck auf K_2 die Nase *A* den Contact *b* schliessen, Nerv oder Muskel also einen Schliessungsschlag empfangen, beim Rückgang von Hebel *H* aber wird der Contact 4 den Kurzschluss des secundären Stromes bereits bewirkt haben, ehe sich Contact 3 öffnen konnte, und somit der Oeffnungsschlag abgeblendet sein. Nerv und Muskel liegen in den Nebenschliessungen des secundären Stromes: [K_1 — S_1 (oder S_2) — *FK* — N_1 (oder M_1) — S_1 (oder S_2) — *N* (oder *M*) — K_2].

Zur Reizung mit tetanisirenden Strömen dient die feststehende Messingscheibe *Tet* mit 4 verschieden langen Hohlflächen. Sie liegt in der gleichen Ebene mit Nase *A*, welche beim Rotiren die eingestellte Fläche schleifend berührt. Die Leitung führt von *E* nach *Tet*, durch *A* und Stöpselung T_1 über K_3, K_4 zurück nach *E*.

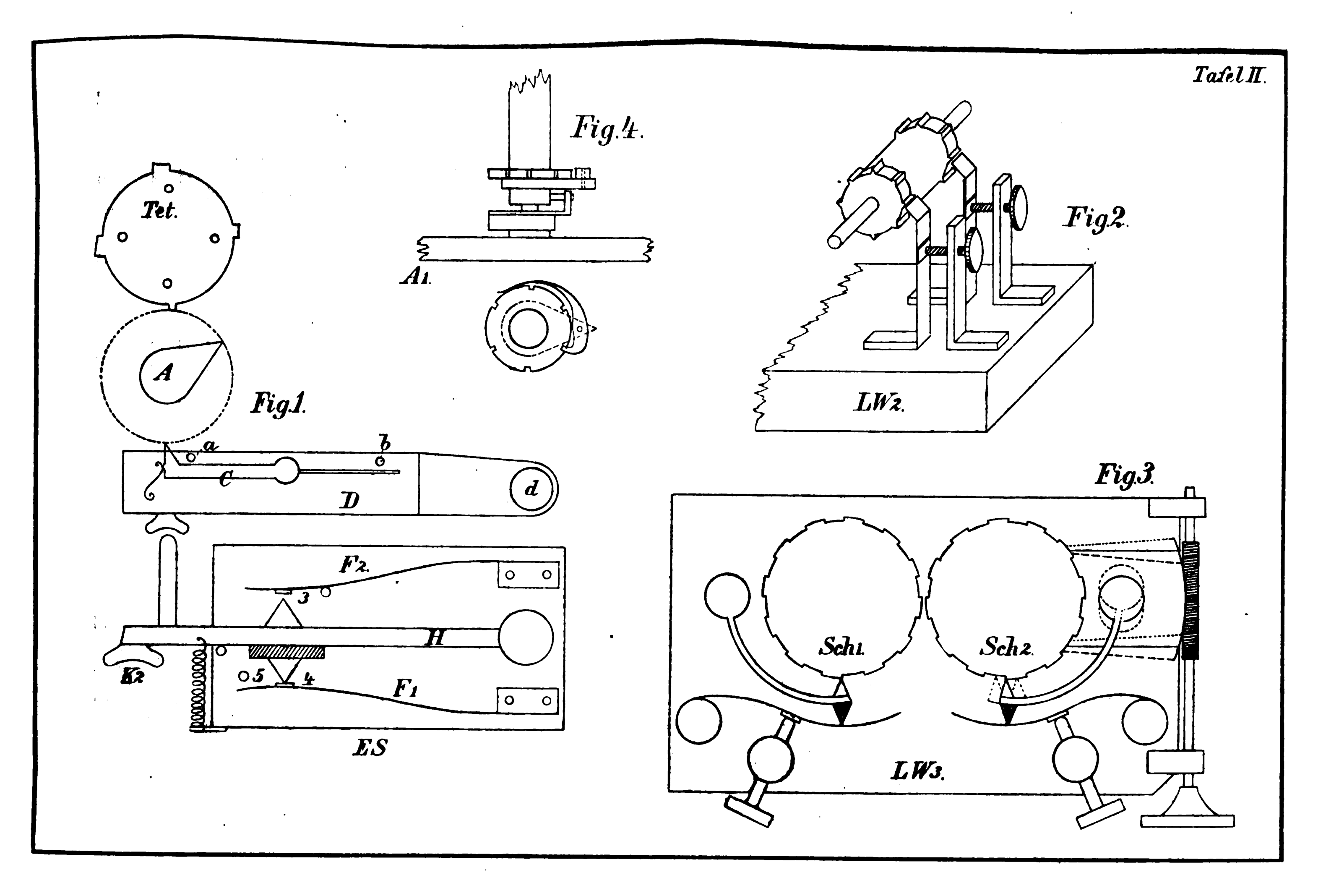
Die eben beschriebenen Vorrichtungen setzen raschen Umlauf der Trommel (1—2 Secunden pro Tour) voraus.

Die Ermüdungsreihen werden bei langsamem Umlauf aufgenommen. Die Reizung in gleichmässigen Intervallen wird hier durch die beiden Unterbrechungsapparate LW_2 und LW_3 erzielt; für die meisten Fälle wird die einfachere Construction LW_2 ausreichend sein.

Tafel I.



a
Tr.
b
USt.
FK
SchH
S 1.
N1
M1
S 2
N.
M.
ES1.
T1
Te.
A
K.
LW 1
ES
U1
K1.
K2.
K3.
K4
I
E
S 3.
Str.
LW 2
U3.
LW3.


Tafel II.
Fig. 1.
Tet.
A
a
b
c
D
d
F2
F1
3
4
5
H
Kr
ES
Fig. 2.
LW2
Fig. 3.
Sch1
Sch2
LW3
Fig. 4.
A1

Das Laufwerk LW_2 (Taf. II, Fig. 2) treibt eine horizontale Welle mit zwei isolirten Rädchen mit je 8 Zähnen, welche beim Rotiren Contactfedern an Contactschrauben drücken. Die Zähne beider Rädchen sind gegen einander um so viel verschoben, dass der eine Contact immer etwas früher erfolgt, als der andere. Verbindet man den primären Strom mit dem zuerst schliessenden Contact, so wird der Schliessungsschlag abgeblendet sein, denn der Contact für den secundären Strom ist noch offen, und nur der Oeffnungsschlag wird zum Präparat gelangen. Legt man umgekehrt den secundären Strom an den zuerst schliessenden Contact, so wird der Schliessungsschlag zur Geltung kommen, und der Oeffnungsschlag abgeblendet sein, denn der secundäre Strom wird vor dem primären geöffnet. Da die Zähne der Rädchen scharf sind, sind die Contacte von kurzer Dauer. So ist es auch möglich, mit Hülfe dieses Unterbrechers tetanisirende Ströme von sehr kurzer Dauer in das Präparat zu senden, indem man den Hammer am Elektromagneten des Inductoriums nicht ganz festlegt, sondern ihm eine ganz geringe Excursionsweite gestattet. Das Reizintervall ist bei diesem Unterbrecher nicht variabel, sondern constant 2 Secunden.

Bei LW_3 (Taf. II, Fig. 3) werden vom Laufwerk zwei vertical liegende Scheiben Sch_1, Sch_2 mit je 12 gleichmässigen Ausschnitten bezüglich Nasen gegen einander gedreht. Zwei bewegliche Arme fallen ein oder werden gehoben und drücken dann, isolirt, die Contactfedern gegen ihre Contactschrauben. Während aber die Axe des Armes zu Sch_1 feststeht, lässt sich die andere zu Sch_2 concentrisch verstellen (durch Schnecke und segmentartiges Zwischenstück). Durch Verschiebung der Axe kann man dann bequem so einstellen, dass entweder der primäre oder secundäre Strom zuerst geschlossen, der Oeffnungs- oder Schliessungsschlag abgeblendet wird, und endlich wie rasch nach einander sich beide Contacte folgen sollen. Dieser Unterbrecher gestattet, die Reizintervalle zu variiren. An Stelle der Scheibe Sch_2 mit 12 Zähnen können andere mit 6, 4, 3, 2 oder einem Zahn eingesetzt werden.

Die beiden Ströme führen aus den beiden Unterbrechern an den verschiebbaren Umschalter U_3, von hier geht der primäre über den Stromwender *Str* und die Stöpselung S_3 durch die Klemmen K_3, K_4 nach den Elementen und über *Str* zurück nach U_3. Der secundäre Strom geht direct von U_3 nach dem Inductorium. Beim Gebrauch der Unterbrecher müssen die Stöpselungen ES_1 und T_1 geöffnet und der Contact 4 abgestellt sein.

Fig. 4, Taf. II A_1 zeigt eine Vervollkommnung der Nase A am

unteren Ende der Trommelaxe. Ist diese Nase an der Axe definitiv fest, so können die Curven bei schnellem Lauf der Trommel nur an einer bestimmten Stelle der Abscisse registrirt werden. Um aber die 500 mm lange Abscisse besser ausnützen und auf einer und derselben Abscisse bis 6 Curven oder Curvenreihen neben einander aufzeichnen zu können, ist ein Rädchen mit 6 Einschnitten in gleichen Abständen auf die Axe festgelegt und die Nase *A* drehbar eingerichtet. Ein fest mit ihr verbundener Sperrkegel wird in die Einschnitte des Rädchens eingelegt.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarin.

Von

R. Boehm.

(Mit 4 Curven.)

Bei der näheren Betrachtung des Vorganges der Wirkung von Giften, welche scharf begrenzte Functionsgebiete alteriren, drängt sich uns immer wieder die Vorstellung auf, dass die elementaren Organe, an welche jene Functionen gebunden sind — das Protoplasma der verschiedenen Nervenzellen —, eine Art von Anziehung auf das Gift ausüben müssen, welches in der Regel in ausserordentlich geringer Concentration im Blute des lebenden Körpers kreist.

Die Natur dieser Anziehung ist uns dunkel. Am nächsten aber liegt der Vergleich mit der chemischen Anziehungskraft, und es ist wohl denkbar, dass das Protoplasma gewisser Zellen mit Alkaloiden zu einer Art chemischer Verbindung sich vereinigt. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass in diesem Falle die Vereinigung in einem gewissen Verhältniss zur Masse des elementaren Organs erfolgen muss, so verliert sogleich die nach unseren Begriffen ausserordentliche Kleinheit der wirksamen Mengen starker Gifte ihr Wunderbares.

Wir begreifen ferner aus diesem Gesichtspunkte einigermaassen, weshalb die Giftmengen, denen ein bestimmter Wirkungsgrad entspricht, zur Gesammtmasse des Körpers entweder proportional sind oder nicht. Von einem Stoffe wie z. B. vom Curarin, das auf die Nervenenden in den willkürlichen Muskeln wirkt, wird zur Entstehung eines bestimmten Wirkungsgrades um so mehr erforderlich sein, je mehr Muskelsubstanz vorhanden ist. Die Masse der letzteren steht annähernd im Verhältniss zum Körpergewicht — ebenso auch die Wirkung des Curarin.

Bei Stoffen hingegen, welche z. B. auf das Respirationscentrum in erster Linie wirken, wird bei der Kleinheit der Masse jenes Organs

eine solche Relation zur Gesammtkörpermasse sich um so mehr verwischen, je stärker die Giftwirkung ist (Aconitin, Protoveratrin u. A.).

Die Gifte werden bei der Resorption, sei es vom Magen, sei es vom Unterhautzellgewebe aus, allmählich ins Blut aufgenommen. Es wird also der Giftgehalt des Blutes von Null bis zu einem Maximum ansteigen. Die Reaction zwischen dem Zellprotoplasma und dem Gifte und damit die Wirkung des letzteren wird bei einem gewissen Minimalwerthe der Giftconcentration des Blutes beginnen und um so rascher zunehmen, je rascher die Concentration wächst. Es ist wahrscheinlich, dass es für die Aufnahme des Giftes in die dasselbe anziehenden Zellen eine Grenze — eine Art von Sättigungspunkt — giebt, wo also die Zelle auch dann nichts mehr von dem Gifte aufnimmt, wenn dasselbe noch in reichlicher Concentration im Blute vorhanden ist. Das Maximum der Wirkung ist erreicht.

Da der lebende Organismus mit den Organen der Ausscheidung ausgestattet ist, durch welche sich das Blut aller nicht zu seiner normalen Zusammensetzung gehörigen Stoffe entledigt, so wird der Verlauf einer Giftwirkung sehr bald auch durch die Ausscheidung des Giftes beeinflusst werden. Denn bei jedem Blutumlauf erhalten natürlich auch die ausscheidenden Organe Bruchtheile des im Blute enthaltenen Giftquantums, welche, zum Theil ohne überhaupt zur Wirkung gelangt zu sein, alsbald von dem Protoplasma der eliminirenden Zellen in Beschlag genommen werden. Die Giftconcentration des Blutes ist also in jedem Zeitelement abhängig von der Resorption, von der Elimination und von der Anziehung durch die Zellen des Wirkungsgebietes.

Die Wirkung des Giftes wird abnehmen und schwinden, sobald seine Verbindung mit dem Zellprotoplasma wieder gelöst wird. Auch dieser Vorgang ist zunächst ganz unbekannt. Da aber häufig die hier in Frage kommenden Gifte, z. B. Curarin, den Körper unverändert verlassen, und die Rückkehr normaler Functionen zeigt, dass auch die bei der Wirkung betheiligte Zelle nach Ablauf der Wirkung keine bleibende Veränderung erlitten hat, so ist vorläufig auch die Annahme plausibel, dass beim Schwinden der Wirkung die Verbindung von Zellprotoplasma und Gift wie bei einer Dissociation einfach gelöst wird. Es liegt ferner nahe, dass eine solche Dissociation erst stattfinden wird, wenn die Giftconcentration des Blutes durch Aufhören der Resorption und die beiden anderen oben genannten Factoren wieder bis zu einem gewissen Grade abgenommen hat. Natürlich ist dann infolge der durch die dissociirten Giftmengen von Neuem vermehrten Giftconcentration des Blutes von Neuem die Möglichkeit zur

Bindung des Giftes gegeben, und die Wirkung wird daher viel langsamer vollständig verschwinden, als sie zu Stande gekommen ist.

Mit dieser, in mancher Beziehung selbstverständlich erscheinenden Betrachtungsweise steht die Beobachtung im Einklange, dass der Verlauf vieler Giftwirkungen von Null rascher oder langsamer zu einem Maximum ansteigt und von diesem wieder zu Null abfällt. Bei der Wirkung des Curare auf den Nervenmuskelapparat ist das Maximum erreicht, wenn die Reizung des Nerven keine Reaction des Muskels mehr hervorzurufen vermag. Die Zustände, welche diesem Maximum der Wirkung vorausgehen und im Falle der Erholung auf dasselbe folgen, sind wiederholt von v. Bezold, Kühne, Steiner u. A. untersucht und zur Aufklärung des Wesens der Curarewirkung verwerthet worden.

Alle bisherigen Untersuchungen über Curare sind aber mit den verschiedenen Pfeilgiftsorten angestellt, deren wechselnde Wirksamkeit längst bekannt ist.

Durch meine chemischen Arbeiten, welche ich in Bälde ausführlich der Oeffentlichkeit übergeben zu können hoffe, hat sich unter Anderem herausgestellt, dass es nicht blos quantitative Differenzen der Wirksamkeit sind, durch welche sich die verschiedenen Pfeilgifte unterscheiden, dass vielmehr die darin enthaltenen wirksamen Principien — die Curarine — auch in ihrer chemischen Zusammensetzung von einander abweichen.

Es kann sonach nicht befremden, wenn man in den Angaben der Autoren über die Curarewirkung mancherlei Widersprüche findet, und es ergiebt sich die Nothwendigkeit, die neu gewonnenen reinen Stoffe auch in Bezug auf ihre Wirkungen genauer zu untersuchen.

Eines der von mir isolirten Curarealkaloide, dessen Darstellung ich schon früher [1]) beschrieben und welchem ich den Namen Curarin belassen habe, ist vor mehreren Jahren von J. Tillie [2]) bezüglich seiner Wirkungen studirt worden. Auf die Einzelheiten der Nervenendwirkung war aber bei dieser Untersuchung nicht eingegangen worden.

Im Nachstehenden berichte ich über einige Beobachtungen, welche ich selbst im Laufe der letzten Jahre in dieser Richtung gemacht habe und bei welchen mich insbesondere die Frage interessirte, welcherlei Zustände dem Maximum der Wirkung voraufgehen.

Wiewohl meine Ergebnisse fragmentarische sind, so möchte ich sie doch nicht mehr länger zurückhalten, weil einzelne derselben den

1) Festschrift zu C. Ludwig's 70. Geburtstage 1886.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. XXVII.

Ausgangspunkt von Untersuchungen anderer Gifte von Seiten meiner Schüler abgegeben haben.

Im Allgemeinen ist vorauszuschicken, dass, wie vorauszusehen, die Wirkung des Curarins auf den Nervenmuskelapparat qualitativ keine Abweichung zeigt von dem, was in dieser Beziehung von den Autoren für das Curare festgestellt worden ist.

Da die hohe Wirksamkeit des Curarins die Application viel grösserer Giftdosen gestattete, als es bei den Curaresorten möglich ist, so war es von Interesse, zu ermitteln, ob nicht vielleicht bei der Steigerung der Dosis doch noch eine Beeinflussung des Muskels selbst constatirt werden könnte. Der Versuch zeigte, dass dies nicht der Fall ist. Auch nach Vergiftung eines Frosches mit 0,01 g Curarin, der 20 000 fachen derjenigen Menge, welche zur Lähmung der Nervenenden ausreichend ist, verhielten sich die Muskeln wie die eines unvergifteten Thieres. Es mag hinzugefügt werden, dass diese Curarinmenge, welche in 1 proc. Lösung in den Lymphsack injicirt worden war, nicht vollständig zur Resorption gelangte. Es fanden sich eine Stunde nach der Vergiftung bei der Präparation noch Reste der Lösung im Lymphsack vor. Der Resorption wird offenbar durch die allgemeine Gefässlähmung, welche grössere Curarindosen auch bei Fröschen bedingen und die zu einer stetigen Abnahme des Herzvolums führt (vgl. Tillie, l. c.), eine Grenze gesetzt.

Eine andere Beobachtung, die vielleicht der Erwähnung werth ist, betrifft die Reihenfolge, in welcher bei Kaninchen die verschiedenen Körpermuskeln gelähmt werden. Ich habe in dieser Beziehung infolge der für die Prüfung der Curarinpräparate erforderlichen Wirkungsproben die Erfahrungen von mehreren Hunderten von Versuchen. Sie zeigen, dass ausnahmslos die kurzen Körpermuskeln, die der Ohrmuscheln, der Zehen und des Nackens, dann erst die Extremitätenmuskeln und zuletzt das Zwerchfell gelähmt werden. Das erste sichere Anzeichen der beginnenden Wirkung ist bei Kaninchen das Herabsinken der Ohrmuscheln, die dann nicht mehr gehoben werden können, nicht weniger constant die Unfähigkeit des Thieres, die Zehen zu krümmen. Diese Lähmungserscheinungen sind stets vorhanden auch dann, wenn es sich nur um ganz schwache und vorübergehende Wirkungen handelt, bei denen eine allgemeine Paralyse überhaupt nicht zu Stande kommt. Von den Extremitäten erscheinen zuerst die vorderen und nach diesen erst die hinteren geschwächt und gelähmt. Doch ist hier der Zeitunterschied unerheblich, und es kann ein früheres Erlahmen der vorderen Gliedmaassen zum Theil auch darin seine Ursache haben, dass bei der gewöhnlichen Stellung des Thieres die

Muskeln der vorderen mehr als die der hinteren Extremitäten beansprucht werden.

Meine Beobachtungen hatten ferner das Verhalten des isolirten Nervmuskelpräparates gegen regelmässig wiederkehrende Reize kurz vor dem Eintritt der maximalen Nervenendwirkung zum Gegenstande.

Aehnliche Versuche wurden früher mit Curare von Steiner[1]) angestellt, welcher aber die Reize in längeren Zeitintervallen von Minuten einwirken liess und dabei eine stetige Abnahme der Zuckungshöhe des Muskels beobachtete. Die Versuche beziehen sich ferner nicht auf das isolirte Nervmuskelpräparat, sondern auf den ganzen lebenden Frosch. Die Beobachtung beginnt im Momente der Vergiftung und giebt hauptsächlich über die mit der Resorption des Giftes successive anwachsende Intensität der Vergiftung Aufschluss. Sie zeigt, wie der Autor selbst sagt, „dass sich mit der Dauer der Vergiftung zunehmende Hindernisse der Uebertragung des Reizes vom Nerv auf den Muskel entgegenstellen, dass dieselben aber nicht sprungweise, sondern ganz allmählich, Schritt für Schritt eintreten".

Meine eigene Versuchsanordnung war eine wesentlich andere und ging auf die Beantwortung der Frage aus, wie sich in einem bestimmten Stadium der Wirkung am ausgeschnittenen Gastrocnemiuspräparat, wo also die weitere Giftaufnahme aus dem Blute nicht mehr möglich war, der Effect von Reizen gestaltete, welche den Nerven in Intervallen von 2 Secunden in gleichbleibender Stärke zugeführt wurden. Die mit 0,005—0,01 mg Curarin subcutan vergifteten Frösche wurden 20 bis 40 Minuten nach der Vergiftung durch Decapitation getödtet und dann sofort das Nervmuskelpräparat hergestellt.

Es handelt sich unter diesen Bedingungen um Stadien der Wirkung, wo wie willkürlichen und Reflexbewegungen, wenn auch mehr oder weniger geschwächt, noch vorhanden sind und demnach von der indirecten Reizung noch ein Erfolg zu erwarten ist.

Bezüglich der Anordnung der Apparate kann auf den vorausgehenden Artikel verwiesen werden. Es wurde in der Regel mit Einzelschlägen (Schliessung) gereizt und die Serie begonnen, nachdem vorher die Reizstärke für die maximale Muskelverkürzung aufgesucht war. Das charakteristische Verhalten der noch schwach mit Curarin vergifteten Nervenenden besteht nun darin, dass bei gleichbleibender Reizstärke die Zuckungen einer Reihe um so rascher an Höhe bis Null abnehmen, je weiter die Vergiftung vorgeschritten ist. Die Abnahme erfolgt regelmässig, aber nicht genau geradlinig. Die Verbindungslinie der oberen Enden der einzelnen Hube stellt vielmehr anfangs gewöhnlich eine

1) Das amerikanische Pfeilgift Curare. Leipzig 1877. S. 10 ff.

schwach convexe, später schwach concave Curve dar, wie durch die nebenstehenden Facsimiles veranschaulicht wird. Sistirt man die Reizzufuhr in dem Momente, wenn die Verkürzung des Muskels eine

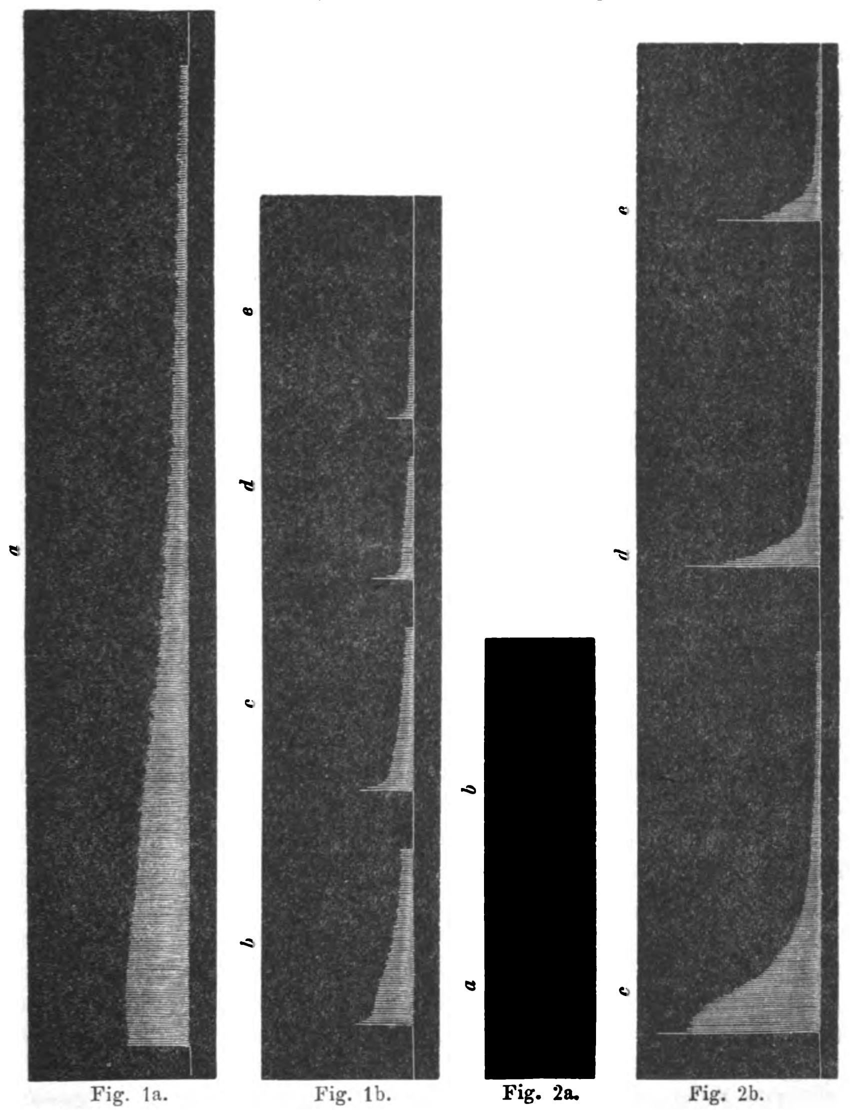


Fig. 1. Ermüdungsreihen *a—e*, von einem und demselben Präparat in Pausen von 10 Min. durch Reizung mit Einzelschlägen erhalten (Curarin).

Fig. 2*a*. Ermüdungsreihen eines für Einzelreize nahezu unerregbaren Präparates (Curarin).

Fig. 2*b*. *c—e* Ermüdungsreihen vom gleichen Präparate bei tetanisirender Reizung gezeichnet (Curarin).

minimale geworden ist, und gönnt dann dem Präparate eine Ruhepause von 10—15 Minuten, so erhält man beim Wiederbeginn der Reizung mit der vorigen Stromstärke von Neuem Zuckungsserien, die aber bei jeder ferneren Wiederholung kürzer werden. Bald gelangt man so an den Punkt, wo auch nach längerer Pause Einzelschläge von beliebiger Stärke den Muskel vom Nerven aus nicht mehr zu erregen vermögen. Wohl aber sind dann noch weitere Zuckungsreihen zu gewinnen, wenn man nun sehr kurz (1/4 Secunde) dauernde tetanisirende Ströme durch den Nerven schickt. Hier wiederholt sich im Ganzen dasselbe, was bei Reizung mit Einzelschlägen zu Tage trat. Nur sind die Hube anfangs bedeutend höher, und die Curve der Abnahme der Hubhöhen ist anfangs nach aussen convex, später concav. Hat ein Präparat noch 3—4 solcher Serien geliefert, so ist es endlich vom Nerven aus auch gegen die stärksten tetanisirenden Reize unempfindlich und bleibt so.

Das Interesse, welches die mitgetheilten Beobachtungen darbieten, liegt meines Erachtens hauptsächlich darin, dass sie für den nervösen Apparat im Muskel genau die gleiche Eigenschaft der Ermüdbarkeit und Erholungsfähigkeit demonstriren, wie sie dem Muskel eigenthümlich ist, dass sie ferner zeigen, dass der Verlauf der Nervenermüdung im Wesentlichen der gleiche ist wie der der Muskelermüdung. Dass es sich nicht etwa um eine Ermüdung und Erholung des Muskels selbst handeln kann, ergiebt sich daraus, dass das für Nervenreizung total erschöpfte Präparat bei directer Reizung eine intacte Reizbarkeit und Leistungsfähigkeit des Muskels zeigt. Am unvergifteten Thiere ist der Muskel leichter ermüdbar, als der Nervenapparat. Die Nervenermüdung kann also nicht beobachtet werden. Bei der Curarinwirkung dreht sich das Verhältniss um, und es kann somit mit Hülfe dieses Giftes diese Eigenschaft des nervösen Apparates vor Augen geführt werden.

Das thatsächliche Ergebniss lässt sich in dem Satze zusammenfassen, dass unter dem Einflusse des Curarins der gereizte Nerv den Muskel bei wiederholter Reizung in stetig bis Null abnehmender Stärke erregt, und dass er die Fähigkeit, den Muskel zu erregen, durch längere Ruhe bis zu einem gewissen Grade wiedererlangt.

Die Reizbarkeit des für Einzelschläge bereits gelähmten Nerven durch tetanisirende Reize ergiebt neben der gesteigerten Ermüdbarkeit eine successive Abnahme der Erregbarkeit der nervösen Apparate. Beide vereinigen sich schliesslich zu der maximalen Curarinwirkung, infolge deren der Muskel definitiv entnervt erscheint.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Versuche über die Nervenendwirkung methylirter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen.

Von

C. G. Santesson,
Privatdocent der Physiologie in Stockolm.

(Mit 9 Abbildungen.)

Einleitung.

Nachdem durch die bekannten Untersuchungen von Claude Bernard und Kölliker die peripherisch lähmende Eigenschaft des amerikanischen Pfeilgiftes Curare entdeckt und dadurch der Begriff „Curarewirkung" in die pharmakologische Wissenschaft zuerst eingeführt worden war, ist eine grosse Zahl in derselben Richtung wirksamer Substanzen beschrieben worden.

Um zu einer präcisen Definirung dieser Wirkung zu gelangen, muss man sich zuerst klar machen, dass die Endorgane der motorischen Nerven empfindliche Gebilde sind, welche durch den Einfluss verschiedener, auf den Organismus wirkenden Agentien in Mitleidenschaft gezogen werden können: 1. Sie können, wie z. B. unter der Einwirkung von Curare, vor anderen Organen direct angegriffen und gelähmt werden; 2. sie können auch, wie z. B. durch Veratrin, fast gleichzeitig mit der Muskelsubstanz verändert und zuletzt unreizbar gemacht werden, wobei die Nervenendwirkung an sich kaum nachgewiesen werden kann; 3. sie können durch tiefgreifende Störung der Circulation und der allgemeinen Ernährung geschädigt werden, und weil sie im Allgemeinen empfindlicher sind als die Muskelsubstanz, wird die indirecte Muskelreizbarkeit früher aufgehoben als die directe; 4. sie können möglicher Weise nach Lähmung des Centralnervensystems in Zusammenhang mit einem die Nervenstämme entlang fortschreitenden Vorgang des Absterbens gelähmt werden u. s. w.

Nur die erste Art der Wirkung, wenn man annehmen muss, dass sich dieselbe auf die motorischen Nervenendigungen direct erstreckt, ohne gleichzeitig weder die Nervenstämme noch die Muskelsubstanz in höherem Maasse zu verändern, wird als specifische Nervenendwirkung bezeichnet. Oft ist es aber sehr schwierig zu entscheiden, ob — bei gleichzeitiger Affection von Muskeln, Circulationsorganen oder Centralnervensystem — eine specifische Nervenendwirkung besteht und in wie weit sie als eine primäre und directe oder als eine secundäre Giftwirkung aufzufassen ist.

Es kommt aber auch nicht selten vor, dass man mit Substanzen zu thun hat, die thatsächlich die Nervenendwirkung besitzen, welche aber nicht Zeit oder Gelegenheit bekommen, diese Wirkung zu entfalten, weil sie schon früher andere, für die Erhaltung des Lebens nothwendige Organe so in ihren Functionen stören, dass bald der Tod eintritt. Das ist bei höheren Thieren oft der Fall, während bei den Kaltblütern das Leben solchen Insulten gegenüber viel widerstandsfähiger ist, so dass bei den Letztgenannten die Nervenendwirkung viel öfter sich nachweisen lässt. Das Strychnin z. B. oder das Brucin bringen durch Beeinträchtigung der Respiration oder durch allgemeine Erschöpfung nach den Krämpfen die Warmblüter ums Leben, ehe eine periphere Lähmung constatirt werden kann; nur wenn das Leben durch künstliche Respiration länger erhalten wird, lässt sich bei ziemlich grossen Gaben der erwähnten Gifte die peripherisch lähmende Wirkung derselben auch an Warmblütern sicher nachweisen. Beim Frosch dagegen tritt nach einem vorübergehenden Stadium der Reflexsteigerung mit oder ohne Krämpfe die Curarewirkung von Strychnin oder Brucin ohne besondere Maassregeln zu Tage. Mehrere der unter den Curaregiften gezählten Substanzen zeigen daher eigentlich nur an Kaltblütern ihre specifische Wirkung.

Es giebt also, wenn ich so sagen darf, „Nervenendgifte", die als solche kaum oder gar nicht nachgewiesen werden können. Um diesen scheinbar einen Widerspruch enthaltenden Satz näher zu beleuchten, lässt sich nach Boehm[1]) der allgemeine Gesichtspunkt aufstellen, „dass Körper, die überhaupt Protoplasmagifte sind, auf alle physiologischen Formen des Protoplasma — auf die Amöbe ebenso gut wie auf die Hirnganglienzelle oder die Nervenendplatte schädigend einwirken; dass aber die Reaction der verschiedenen Protoplasmagebilde gegenüber den verschiedenen Giften eine verschiedene ist;

1) Nach einer privaten Mittheilung, woraus ich die folgende Darstellung entlehne, weil ich dafür weder exactere noch mehr umfassende Ausdrücke auffinden kann.



dass also beim höheren Thiere immer diejenigen Protoplasmaformen das Bild der Wirkung bestimmen, welche am feinsten auf das gegebene Protoplasmagift reagiren. Bedingen diese feinen Reactionen schon etwa den Tod, so können natürlich die Folgen der Reaction des Giftes auf andere, weniger für dasselbe empfindliche Protoplasmaformen nicht zur Geltung kommen. Lähmt die erste Reaction der empfindlichsten Zellen das Herz, so kann das Gift nicht weiter genügend im Körper verbreitet werden; werden die Muskeln als die empfindlichsten Protoplasmagebilde zuerst geschädigt, so ist hinsichtlich der Reaction der Nervenenden nichts zu ermitteln" u. s. w. Bei dieser Anschauungsweise wird man erwarten können, dass jedes beliebige Protoplasmagift schliesslich auch die Curarewirkung erzeugen wird, wenn es nur möglich ist, dasselbe in den Mengenverhältnissen mit den Nervenenden in Berührung zu bringen, in welchen die letzteren darauf deutlich reagiren. Das ist aber bei vielen Giften nicht möglich, weil sie vorher schon empfindlichere Protoplasmagebilde, eventuell auch Blut und Muskeln so tief schädigen, dass die Beobachtung der Endplattenreaction keine Schlüsse mehr gestattet. Man wird von diesem Standpunkte aus am besten sagen: Bei gewissen Giften ist die Nervenendwirkung innerhalb möglicher Dosengrenzen zunächst nicht nachweisbar. Durch die Ueberführung solcher Körper in gewisse, nahestehende Verbindungen wird aber unter Umständen „die gewissermaassen unter der Beobachtungsschwelle liegende Intensität der Nervenendwirkung mehr oder weniger weit über dieselbe emporgehoben".

Wenn wir nach diesen allgemeinen Betrachtungen über den Begriff und das Zustandekommen der Nervenendwirkung die Reihe der curareähnlich wirkenden Substanzen durchmustern, so finden wir darunter zuerst eine ziemlich grosse Zahl natürlicher Pflanzenbasen. Ausser Curarin sind besonders zu erwähnen: Strychnin, Brucin, Atropin, Nicotin, Coniin, Spartein, Lobelin, Gelsemin, die Basen von Aconit. Lycoctonum und Aconit. septentrionale, Staphysagrin, Ditain, Cytisin u. a. In Bezug auf Nervenendwirkung unsicher sind dagegen besonders Aconitin, Delphinin, Veratrin (und Protoveratrin). Was Aconitin und Delphinin betrifft, scheinen sie (nach Boehm) bei Rana esculenta keine peripherische Lähmung hervorzurufen; beim Delphinin tritt die curareähnliche Wirkung bei Rana temporaria eine gute Weile nach der centralen Lähmung hervor, wahrscheinlich bedingt durch „ein mehr oder weniger rasches Absterben des Nerven nach vorausgegangener Lähmung der motorischen Centralorgane" (Boehm). Bei

Veratin und Protoveratrin ist eine mögliche Nervenendwirkung unter allen Umständen der directen Muskelwirkung gegenüber eine Nebensache, die sich nur mit Schwierigkeit oder unsicher für sich nachweisen lässt.

Einigen weniger bekannten Pflanzenbasen, z. B. den Boragineengiften, schliesst sich dann eine Reihe besonders in chemischer Beziehung noch weniger erforschter Körper an, welche meistens aus dem Thierreiche stammen.

Weiter folgen dann das Pyridin und ihre Homologen sowie das Chinolin. Dass schon diese einfachen tertiären Basen die Nervenendwirkung besitzen, ist besonders darum von Interesse, weil fast alle die mehr complicirten Alkaloide, deren chemische Constitution nur einigermaassen erforscht ist, als Derivate des Pyridins oder Chinolins zu betrachten sind. Darin, dass sie einen Pyridin- oder Chinolinkern enthalten, liegt vielleicht zum Theil die Erklärung dafür, dass ein peripherisch lähmender Einfluss so vielen von den natürlichen Pflanzenbasen zukommt. Durch gewisse Verbindungen, wie z. B. durch die Alkylirung, lässt sich die Nervenendwirkung in den Vordergrund stellen, was eben dadurch möglich wird, dass sie dem Alkaloidmolecül an sich schon zukommt.

Von besonderem Interesse in Bezug auf das Verhältniss zwischen Constitution und Wirkung sind die von Gürber[1]) näher untersuchten Lupetidine. Das eintretende Alkoholradical ist bei diesen Verbindungen für die Stärke der Wirkung in hohem Grade maassgebend, und für die niederen Glieder (Lupetidin, Copellidin, Parpevolin und Propyllupetidin) steigt die Intensität der Wirkung, welche hauptsächlich eine peripherisch lähmende ist, den Moleculargewichten proportional, in der Art, dass, wenn die Moleculargewichte in arithmetischer Progression anwachsen, die Wirkungsintensitäten in geometrischer Progression zunehmen.

Ferner kommt die Nervenendwirkung noch einer Anzahl von einfacher gebauten Körpern, meistens Ammoniumverbindungen, zu. Unter diesen finden wir zuerst einige einfache Ammoniumsalze, dann eine Reihe von Platinammoniumverbindungen. Auch an den letztgenannten ist ein gesetzmässiges Verhältniss zwischen Constitution und Wirkung nachgewiesen (F. Hofmeister).[2]) Aus einer näheren Untersuchung dieser Verbindungen geht nämlich hervor, „dass eine Vermehrung der Zahl der Ammoniakgruppen inner-

1) Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtheil. 1890. S. 401—477; vgl. auch J. Gaule, Centralbl. f. Physiol. 1888. Nr. 15.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVI (1883). S. 393—439.



halb des Molecüls ein immer stärkeres Hervortreten einer curareähnlichen Wirkung zur Folge hat, während die Art der Bindung innerhalb des Molecüls, sowie der Umstand, ob das Platin in demselben als zwei- oder vierwerthig fungirt, für die toxische Wirkung ohne Belang ist".

Weiter folgt eine Reihe mehr oder weniger complicirter Salze oder Hydrate von Alkylammoniumverbindungen (vgl. besonders Brunton und Cash).[1]) Unter diesen zeigen die Jodide die kräftigsten Nervenendwirkungen; sie greifen aber auch die Muskelsubstanz ziemlich stark an. Die einfachen Methyl-, Aethyl- und Amylammoniumsalze sind stärkere Curaregifte — besonders die erstgenannten — als Di- und Trimethyl- u. s. w. Verbindungen; die Tetra-methyl- und Aethyljodide dagegen besitzen die grösste Intensität der Nervenendwirkung.

An die erwähnten Gruppen schliessen sich auch einige analog gebaute Substanzen an, worin der Stickstoff von Phosphor, Arsenik oder Antimon so zu sagen ersetzt ist. Der Umstand, dass diese Körper Curarewirkung zeigen, beweist, dass diese Wirkung nicht etwa von dem in gewissen Bindungen vorkommenden Stickstoff abhängt. Es scheint vielmehr, wie ich bald etwas mehr auseinandersetzen werde, die Bindungsart an sich von Bedeutung zu sein.

Zu den mit der Nervenendwirkung ausgestatteten Ammoniumbasen gehören auch das Cholin und das noch viel stärker wirkende künstliche Muscarin, während die peripherisch lähmende Wirkung des natürlichen Muscarins wenigstens sehr fraglich ist.

Die Alkylsubstitutionsproducte der natürlichen Pflanzenbasen zeigen sämmtlich stärkere peripherisch lähmende Wirkung, als die entsprechenden Stammbasen; und mehrere von ihnen — wie Methyl-Chinin, Methyl-Chinidin, Methyl- und Amyl-Cinchonin, Methyl-Morphin (-Codein und -Thebain) — sind ausgesprochene Nervenendgifte, während die betreffenden Stammalkaloide auch in tödtlichen Gaben keine Curarewirkung erkennen lassen. Die Alkylirung hebt in diesen Fällen die Intensität der peripherisch lähmenden Wirkung über die Beobachtungsschwelle empor. Wie es schon Tillie[2]) auseinandergesetzt hat, wird jedoch durch die Alkylirung zu den dynamischen Grundeigenschaften der betreffenden Körper nichts Neues hinzugefügt; es tritt nur eine Verschiebung der Intensität der verschiedenen Wirkungen hervor.

Die Unabhängigkeit der Nervenendwirkung vom Stickstoff geht

1) Proceedings oft the Roy. soc. of London 1883. Vol. XXXV. p. 324—328.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII (1890). S. 21.

noch klarer daraus hervor, dass auch Campher (und Andromedotoxin) zu den Nervenendgiften gehört. Andererseits zeigt die grosse Zahl der curareähnlich wirkenden Ammoniumverbindungen der Fettreihe, dass auch das Vorhandensein eines „Rings“ im Molecül nicht eine nothwendige Bedingung ist.

Nach dieser Durchmusterung der Liste der curareähnlich wirkenden Substanzen fragt es sich, ob überhaupt Schlüsse über die Bedeutung der chemischen Constitution der besprochenen Körper für ihre Nervenendwirkung sich ziehen lassen. Ausser den erwähnten Andeutungen lässt sich in dieser Beziehung nur Eines mit grösserer Bestimmtheit aussprechen. Boehm hebt hervor[1]), dass die quaternären Basen der Fettreihe und der aromatischen Reihe ausnahmslos die Nervenendwirkung zeigen, während die einfachen tertiären Amine und auch manche tertiären Pflanzenalkaloide sie nicht erkennen lassen. Es ist also wahrscheinlich, „dass unter den Bedingungen der chemischen Structur, welche eine intensive Nervenendwirkung hervorbringen, die quaternäre Bindung des Stickstoffs eine ist“.

Eine solche Bindung kommt aber nur einer gewissen Anzahl der Curaregifte zu. Die übrigen Verbindungen, worunter wir secundären und tertiären Aminen, stickstofffreien Körpern (Campher) u. s. w. begegnen, lassen sich auf dem jetzigen Standpunkt unserer Kenntnisse nicht unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen. Es liegt ja auch nichts Unwahrscheinliches darin, dass die Nervenendwirkung unter dem Einflusse verschiedener Atomgruppirungen entstehen kann.

Um in die Frage bezüglich des Zusammenhanges zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung tiefer eindringen zu können, ist es nicht genug, sich durch gewöhnliche, einfache Prüfung mit verschieden grossen Gaben eine allgemeine Vorstellung zu verschaffen, ob ein Gift stark oder schwach wirkt, ob es schnell oder langsam seinen Einfluss geltend macht u. s. w. Man muss die Versuche, wenn möglich, so anstellen, dass man die Stärke der Wirkung für verschiedene, in derselben Richtung wirksame Substanzen genau messen und unter einander vergleichen kann. Dadurch wird es möglich, zu untersuchen, in welchem Maasse die betreffende Wirkung durch bekannte Modificationen der chemischen Constitution vermehrt oder vermindert wird.

---

1) Private Mittheilung.



Was besonders die curareähnlich wirkenden Körper betrifft, so stösst die Feststellung von bestimmten Maassen für die Intensität ihrer specifischen Wirkung auf eine besondere Schwierigkeit. Die Nervenendwirkung besteht nämlich nicht nur darin, dass die Reizbarkeit der motorischen Nerven bei Prüfung mit einigen Einzelreizen sich herabgesetzt und zuletzt aufgehoben zeigt, sondern auch — wie es Boehm bei seinen Curarinversuchen gefunden hat[1]) — darin, dass die Nervenenden vor der definitiven Lähmung „ein Stadium der leichten Erschöpfbarkeit bei noch erhaltener Reizbarkeit" aufweisen. Und diese gesteigerte Erschöpfbarkeit steht nicht für alle Curaregifte bei entsprechenden Gaben in einem bestimmten Verhältnisse zur Herabsetzung der Erregbarkeit der motorischen Endplatten; vielmehr setzen gewisse Gifte sehr schnell die Erregbarkeit herab, während andere lange Zeit anscheinend die Erregbarkeit unverändert lassen oder mässig herabsetzen und nur die Erschöpfbarkeit mehr oder weniger stark steigern. In der letzterwähnten Art wirkt z. B. nach Poulsson[2]) das Strychnin auf Rana temporaria. Es lässt sich überhaupt bei diesem Thiere die Erregbarkeit der Endplatten mit Strychnin kaum vernichten: der Muskel zuckt bei indirecten Reizen wenigstens einmal; unmittelbar folgende Reize werden vielleicht nicht beantwortet (wegen Erschöpfung); nach einiger Zeit aber sind die Nerven wieder zu einer Reaction fähig.

Hieraus geht hervor, dass man, um die Intensität der Nervenendwirkung eines Körpers zu beurtheilen, nicht nur den Einfluss desselben auf die Erregbarkeit der Nerven, sondern auch seine Einwirkung auf die Erschöpfbarkeit derselben Gebilde untersuchen muss. Eine solche Untersuchung lässt sich mit einem von Boehm zuerst angegebenen und methodisch ausgearbeiteten Verfahren, der Methode der Ermüdungsreihen, ausführen. Watts Eden[3]) hat schon bei seinen Versuchen über die Muskelwirkung des Protoveratrins nach dieser Methode gearbeitet.

Bei dieser Methode der Ermüdungsreihen spielt natürlich die Zeit, welche nach der Vergiftung bis zum Momente der Ausführung der Ermüdungsreihe verstreicht, eine bedeutende Rolle. Wird die Reihe bald nach der Vergiftung ausgeführt, so sind bei nicht zu grossen Gaben die motorischen Nerven noch ziemlich gut erregbar und werden nicht so schnell erschöpft. Wartet man mit der Prüfung zu lange, so bekommt man gewöhnlich nur eine ganz kurze Reihe kleiner Zuckungen

1) Vgl. die vorhergehende Abhandlung.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI (1890). S. 29—30.
3) Ebenda. Bd. XXIX (1892). S. 454 u. folg.

oder sogar keine Reaction mehr. — Man kann bei der Ausführung von Versuchen dieser Art in verschiedener Weise vorgehen:

1. Man kann mehrere Ermüdungsreihen zu bestimmten, verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung am lebenden, möglichst unversehrten Thiere (Frosch) ausführen. Wenn dabei das Gift nicht die Circulation tiefer stört oder aufhebt, bekommt man durch die ausgeführten Reihen ein vollständiges Bild darüber, wie sich die Wirkung des untersuchten Körpers in Bezug sowohl auf die Erregbarkeit als auf die Erschöpfbarkeit der Nervenenden bei erhaltener Circulation und bei Zufuhr von neuen Giftmengen zum Muskel entwickelt.

2. Man kann auch zu einer bestimmten Zeit nach der Vergiftung das Thier tödten, den Muskel mit seinem Nerven herauspräpariren und eine (oder mit gewissen Pausen mehrere) Ermüdungsreihen aufnehmen.

Das erste Verfahren wäre natürlich, wie schon hervorgehoben, am meisten dazu geeignet, die betreffende Giftwirkung wiederzugeben, ist aber oft mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft. Abgesehen von den durch eventuelle Circulationswirkungen bedingten Fehlerquellen, werden leicht die Ermüdungsreihen durch Bewegungen des Thieres gestört. Auch wenn man den zu reizenden Nerven central von dem Reizpunkte durchschneidet, lassen sich bei Bewegungen des übrigen Thieres Zerrungen des registrirenden Muskels nur mit Schwierigkeit verhindern. Durch Zerstörung des Gehirns könnte zwar spontanen Zuckungen, durch Ausbohrung des Rückenmarks auch Reflexbewegungen vorgebeugt werden; jedoch wird dabei leicht die Circulation gestört (durch Blutung, Herabsetzung des Gefässtonus u. dgl.) und dadurch die Versuchsresultate mehr oder weniger getrübt. Wenigstens werden die Versuche bei ungleichem Zustande der Circulationsorgane nicht ganz sicher mit einander vergleichbar sein.

Die zweite Versuchsart giebt eigentlich nur Auskunft darüber, in welchem Zustande die motorischen Nervenenden bei der Tödtung des Thieres — zu einer bestimmten Zeit nach der Vergiftung — sich befanden. So weit sind sie aber zuverlässig und mit einander vergleichbar, vorausgesetzt, dass das Herz nicht schon vor der Präparation gelitten hat. — Nach gewissen Pausen wiederholte Ermüdungsreihen mit dem ausgeschnittenen, circulationslosen Nervmuskelpräparate können natürlich zeigen, ob ein solches Präparat sich noch erholen kann, ob möglicher Weise die Giftwirkung sich darin weiter entwickelt oder sogar wieder zurückgeht u. s. w.

Bei Versuchen dieser Art muss man sich vor einer naheliegenden Fehlerquelle hüten, welche die Vergleichbarkeit der Versuche stören

kann. Wenn man nämlich die Versuchsthiere vor der Ausführung der Ermüdungsreihen (resp. vor der Präparation) vielen ermüdenden Prüfungen der Motilität, der Reflexe u. dgl. unterwirft, werden die motorischen Nervenenden schon dabei mehr oder weniger ermüdet und das vielleicht bei verschiedenen Versuchen in ungleich hohem Grade. Man muss die Thiere daher in Ruhe lassen oder so wenig wie möglich zu Bewegungen bringen. Bei Versuchen mit Giften, die, wie z. B. Strychnin, an sich zu Krämpfen führen, empfiehlt es sich, den N. ischiadicus schon vor der Vergiftung zu durchschneiden, wenn man nicht gerade den Einfluss der Krämpfe oder die Erholung des durch die Krämpfe ermüdeten Präparates besonders untersuchen will.

Zur Prüfung der Methode und zur Gewinnung einer Basis für weitere Untersuchungen erschien es zweckmässig, die Versuche mit den einfachsten tertiären Basen der aromatischen Reihe, Pyridin, Chinolin und einigen ihnen nahestehenden Körpern, die ja den Constitutionsformeln der allermeisten Alkaloide zu Grunde liegen, zu beginnen.

Unter den Fragen, welche bei einer solchen Untersuchung sich zur Beantwortung darbieten, sind besonders folgende zu bemerken:

1. In welchem Maasse wird die Nervenendwirkung der tertiären Basen (Pyridin, Chinolin u. s. w.) durch Ueberführung in die quaternären Basen gesteigert?

2. In welchem Maassverhältnisse unterscheiden sich die quaternären Derivate (z. B. die Methylverbindungen) verschiedener tertiärer Basen (Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Thallin u. s. w.) in ihrer Wirkungsintensität von einander?

Um die letzte dieser beiden Fragen etwas näher zu beleuchten, habe ich auf Vorschlag von Professor Boehm im pharmakologischen Institut zu Leipzig die nachstehend zu beschreibenden Versuche ausgeführt.

Es wäre natürlich hier eine ganze Reihe einfach gebauter Körper zu untersuchen; ich habe aber bis jetzt nur mit den Methylderivaten von Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Thallin zu arbeiten Gelegenheit gehabt. Das Thallin ist als Beispiel eines hydrirten Chinolinabkömmlings gewählt.

Die zu den Versuchen dienenden chemischen Präparate sind von mir selbst aus Pyridin, Chinolin und Isochinolin durch Behandlung mit Jodmethyl in bekannter Weise dargestellt worden. Die zunächst resultirenden Jodide führte ich durch Behandlung mit Chlorsilber in die Chloride über. Das Dimethylthallinchlorid stellte ich nach dem

von Skraup[1]) angegebenen Verfahren aus käuflichem Thallinsulfat dar. Thallin ist bekanntlich im Benzolkern hydrirtes Methoxychinolin. In dem bei Einwirkung von Jodmethyl neben tertiärem Methylthallin entstehenden Dimethylthallin ist ausser der an das N-Atom tretenden Methylgruppe noch eines der acht Wasserstoffatome des hydrirten Benzolkerns durch CH_3 ersetzt.

Bezüglich der bei den Versuchen verwendeten Apparate kann auf die von Boehm gegebene ausführliche Beschreibung verwiesen werden. Als Myograph diente ein von Tigerstedt[2]) beschriebener und angewandter Apparat mit leichtem Holzhebel. Die Zuckungen wurden 3,2 mal vergrössert. In den Versuchstabellen sind die Zuckungshöhen immer unreducirt, d. h. 3,2 mal zu gross aufgeführt. Die Belastung war möglichst isotonisch angebracht und betrug im Angriffspunkte des Muskels nur 2,13 g. Es wurde stets darauf geachtet, dass der Hebel frei von dem Muskel getragen wurde und nicht etwa während der Ruhe des Muskels auf einer Stütze lehnte; denn wenn der Muskel — was mehrmals geschah — sich während der Reihe dehnte, wäre in dem letztgenannten Falle Ueberlastung eingetreten, wobei die Dehnung sich nicht hätte nachweisen lassen. Die Ermüdungsreihen wurden an die langsam bewegte Trommel eines Baltzar'schen Kymographion aufgezeichnet.

Die zu den Versuchen benutzten Frösche wurden gewogen und die Giftgaben dem Körpergewicht nach genau abgemessen. Im Allgemeinen wurden 1 proc. Giftlösungen (in 0,7 proc. Kochsalzlösung) benutzt und die bestimmte Menge in der gewöhnlichen Art — vom Munde aus — in den Hals- resp. Bauchlymphsack injicirt. Dann wurden die Symptome der Vergiftung beobachtet (ohne die Thiere mit vielem Manipuliren zu ermüden), die Frösche in allen Ermüdungsversuchen nach 1/2 Stunde decapitirt, der eine M. gastrocnemius und N. ischiadicus herauspräparirt und an den erwähnten Myograph befestigt. Es wurde dann diejenige Reizstärke aufgesucht, welche eben bei Einzelschlägen vom Nerven aus maximale Zuckungen hervorrief, dann eine Ermüdungsreihe bis zur totalen oder nahezu vollständigen Erschöpfung ausgeführt, nachher die directe Muskelreizbarkeit geprüft, eventuell ein paar Ermüdungsreihen mit kurzdauernden tetanischen Reizen vom Nerven, sowie vom Muskel aus gezeichnet. Es wurde dann der Muskel eine Zeit lang in Ruhe gelassen und nachher noch eine oder mehrere solche Reihenfolgen ausgeführt.

1) Monatshefte f. Chemie. Bd. VI. (1885). S. 776.

2) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1885, physiol. Abtheil. Suppl.-Bd. S. 130 u. folg.; siehe auch Fig. 1.



Für die hier untersuchten Gifte reagiren, soweit ich gefunden habe, die motorischen Nervenendplatten der beiden Froscharten, R. temporaria und R. esculenta, ganz gleich.

Ein unvergifteter Muskel kann, wie mehrere Versuche gezeigt haben, mit der hier beschriebenen Anordnung sowohl bei directer als bei indirecter Reizung etwa 4—6, ja 10 Stunden lang continuirlich arbeiten, ohne vollständig erschöpft zu werden. Zuletzt werden die Zuckungen ziemlich niedrig, halten sich aber so Stunden lang. Als Beispiel mag folgender Versuch angeführt werden.

11. Februar 1893. Normale Temporaria, 11 h. 15 m. Vormittags präparirt. 11 h. 45 m. fing die Ermüdungsreihe an. Jede zweite Secunde wurde mit Oeffnungsinductionsschlägen vom Nerven aus bei 20 cm Rollenabstand gereizt. Die erste Zuckung war 8,7 mm hoch (unreducirt); dann folgte eine „Treppe", die nach 43 Zuckungen ihr Maximum (9 mm) erreicht hatte. Nach 646 Zuckungen (in 21 Min. 30 Sec.) war die Zuckungshöhe bis zur Hälfte (4,5 mm) reducirt. 5 h. 14 m. Nachmittags — also nach 5 St. 29 Min. (329 Min.) — war der Muskel beinahe erschöpft; er hatte dann etwa 9870 Zuckungen ausgeführt. Während mehrerer Stunden hatten vorher die Zuckungshöhen zwischen 3—2,5 mm geschwankt. Ganz zuletzt waren die Reactionen unregelmässig: die Zuckungshöhen schwankten zwischen Minimum und 1—2 mm.

Die Ermüdungsreihen zeigen ferner gewisse Eigenthümlichkeiten, welche hier zuerst etwas näher beschrieben werden sollen. Wenn man die oberen Enden sämmtlicher zu einer Reihe gehörenden Zuckungen durch eine Linie verbindet, so erhält man eine Curve, welche ich hier als „Ermüdungscurve" bezeichnen will. Normal verläuft diese Curve, anfangs wenigstens, nach oben convex, und das meistens dadurch, dass die Zuckungshöhen zuerst continuirlich zunehmen, eine „Treppe" (Bowditch, Tiegel u. A.) bildend. Nachdem die „Treppe" ihr Culmen erreicht hat, nehmen die Zuckungshöhen gewöhnlich zuerst langsam, dann eine Weile schneller, zuletzt wieder langsamer ab (s. Fig. 1 A). Oft, besonders wenn die motorischen Nervenendigungen etwas stärker angegriffen sind, verläuft die „Ermüdungscurve" durchweg nach oben concav, die Zuckungshöhen nehmen besonders anfangs schnell ab und nähern sich dann mehr allmählich ihrem Minimum (Fig. 2 B). Endlich giebt es auch „Ermüdungscurven", die annähernd geradlinig bis zum Minimum verlaufen.

Um einen Anhaltspunkt darüber zu geben, wie schnell die „Ermüdungscurve" herabfällt, wird in den Versuchstabellen immer besonders angegeben, nach wie vielen Zuckungen (und nach welcher Zeit) die Zuckungshöhen bis zur Hälfte der Maximalhöhe abgenommen

haben. Wenn man diese Angaben mit der Gesammtzahl der Zuckungen (und mit der Dauer der ganzen Reihe) zusammenstellt, bekommt man von dem Verlaufe der Ermüdungsreihe eine gewisse Vorstellung.

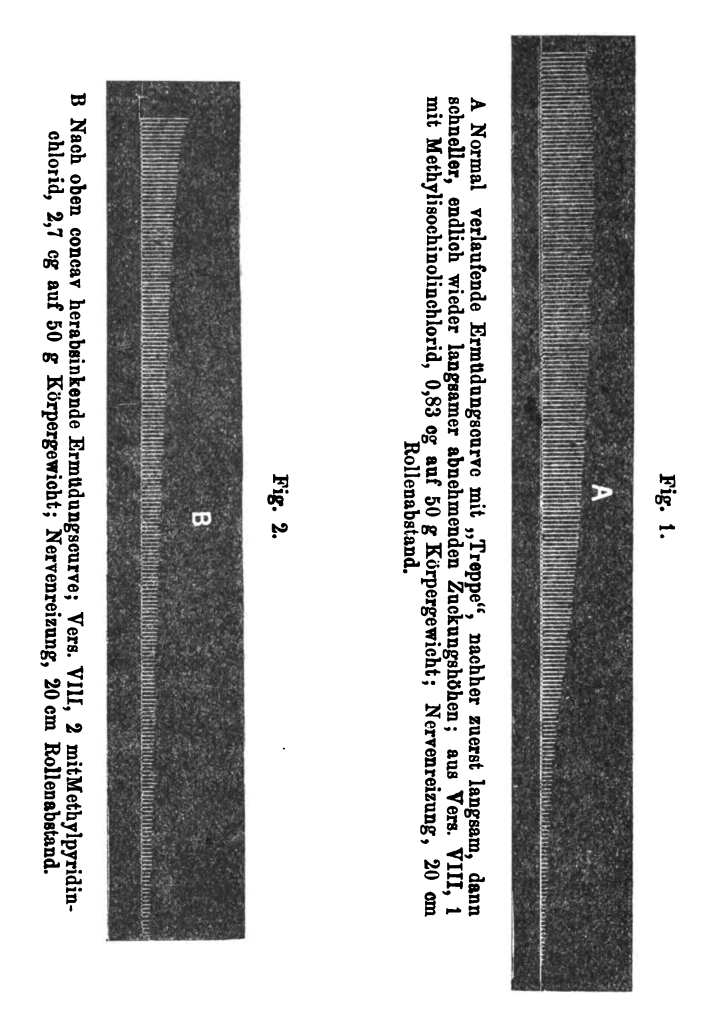


Fig. 1.

A Normal verlaufende Ermüdungscurve mit „Treppe", nachher zuerst langsam, dann schneller, endlich wieder langsamer abnehmenden Zuckungshöhen; aus Vers. VIII, 1 mit Methylisochinolinchlorid, 0,83 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 20 cm Rollenabstand.

Fig. 2.

B Nach oben concav herabsinkende Ermüdungscurve; Vers. VIII, 2 mitMethylpyridinchlorid, 2,7 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 20 cm Rollenabstand.

Mehrmals zeigte der Anfang der Ermüdungsreihe einen eigenthümlichen Verlauf, welchen Boehm (nach mündlicher Mittheilung) schon beobachtet und mit dem Namen „Haken" bezeichnet hat. Soviel ich weiss, ist diese Erscheinung vorher nicht beschrieben oder abgebildet worden. Sie besteht darin, dass z. B., wie Fig. 3 C, D und E zeigen, die zweite Zuckung einer Reihe niedriger ist, als die erste,

die dritte und vierte vielleicht noch niedriger, wonach eine Zunahme der Zuckungshöhen beginnt und in eine „Treppe“ übergeht.

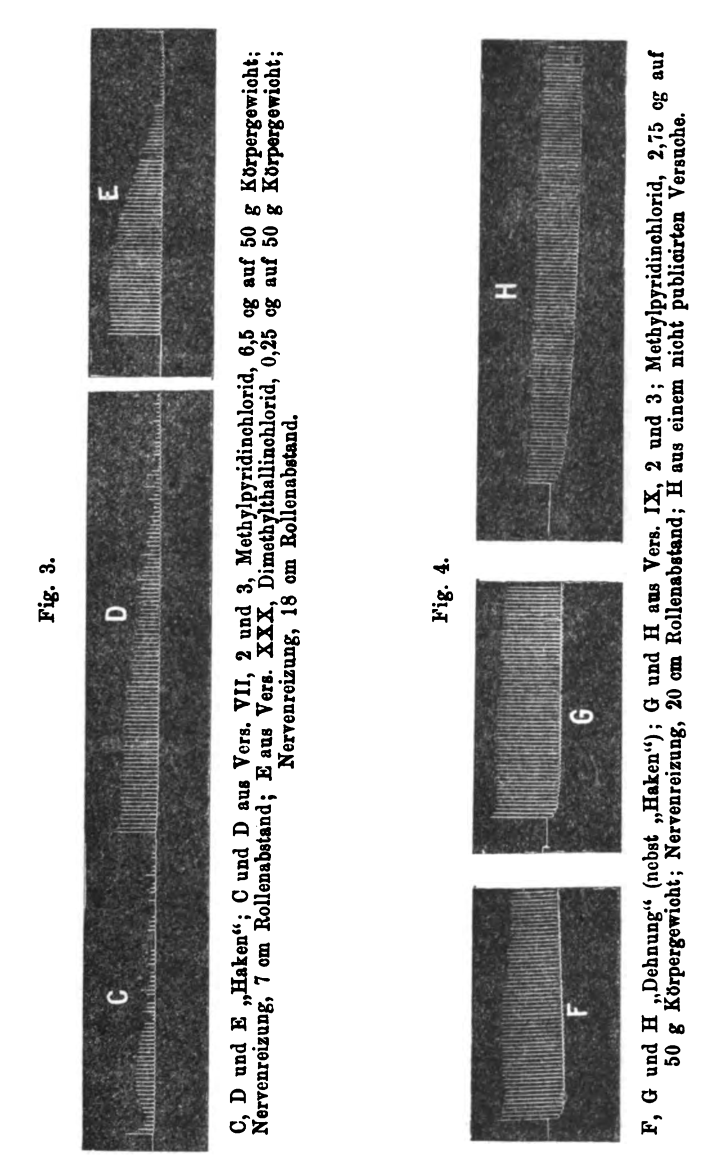


Fig. 3.

C, D und E „Haken“; C und D aus Vers. VII, 2 und 3, Methylpyridinchlorid, 6,5 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 7 cm Rollenabstand; E aus Vers. XXX, Dimethylthallinchlorid, 0,25 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 18 cm Rollenabstand.

Fig. 4.

F, G und H „Dehnung“ (nebst „Haken“); G und H aus Vers. IX, 2 und 3; Methylpyridinchlorid, 2,75 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 20 cm Rollenabstand; H aus einem nicht publicirten Versuche.

Bisweilen ist die Bodenlinie der Reihe vollkommen geradlinig und horizontal; unter Umständen sinkt aber auch diese Linie etwas, eine „Dehnung“ des Muskels zeigend (Fig. 4 F, G und H). Ganz abgesehen

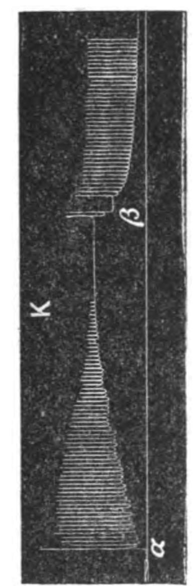
von dieser Dehnung zeigen aber dabei gewöhnlich die ersten Zuckungen die für den „Haken" charakteristischen Höhenverhältnisse. „Dehnung" kommt übrigens auch ohne „Haken" vor. Eine Erklärung dieser Erscheinungen, welche ich übrigens nur an vergifteten Präparaten beobachtet habe, ist mir nicht bekannt.

Auch Contractur ist bei den folgenden Versuchen oft vorgekommen. Bei Einzelreizen trat sie nur ausnahmsweise hervor und war niemals bedeutend, wurde aber sowohl bei indirecter als bei directer Reizung des Muskels beobachtet. Bei tetanischer Reizung (Reihen von rhythmischen, kurzen Tetani) vom Nerven aus kam dagegen Contractur sehr oft vor und war bisweilen recht bedeutend; constant und am stärksten — unter Umständen wirklich colossal — trat sie bei directer tetanischer Muskelreizung hervor. Die vom Nerven aus bei tetanischen Reizen hervorgebrachte Contractur zeigte eine Eigenthümlichkeit, welche derjenigen nach directer Muskelreizung nicht zukam: Wenn man nämlich kurz nach dem Aufhören der tetanischen Reizungen des Nerven, während noch eine gehörige Contractur bestand, einige Einzelschläge von genügender Stärke direct durch den Muskel sandte, sank die Contracturlinie plötzlich nach unten, um nach einigen Zuckungen der Abscissenlinie nahe zu treten (Fig. 5 I und K, α und β). Einzelschläge durch den Nerven hatten nicht diesen Erfolg. Die durch Tetanisirung des Muskels (direct) entstandene Contractur wurde auch nicht in dieser Art beeinflusst (Fig. 6 L, α u. β). Endlich trat bei indirecter, tetanischer Reizung (immer noch mit Reihen von rhythmischen, kurzen Tetani), wenn die motorischen Nervenendplatten stark angegriffen waren, noch eine Art von Contractur hervor, welche eine kurze Erwähnung verdient. Nachdem der Muskel sich einige Male mit schnell abnehmender Intensität zusammengezogen und wieder verlängert hat, während eine Contractur sich ausbildet, hören bald die Verkürzungen und Verlängerungen bei den einzelnen, kurzen (tetanischen) Reizperioden ganz auf, und der Muskel zeichnet nur eine allmählich bis zu einem Maximum aufsteigende „Contracturcurve", welche nach Aufhören der tetanischen Reizperioden zuerst schnell, dann langsamer gegen die Abscisse herabsinkt (Fig. 7 M, N und O). Zuweilen kommen „reine Contracturcurven" vor, indem keine normale, schnelle Verkürzungen (und Verlängerungen), sondern nur eine, der gewöhnlichen Contractur entsprechende, allmählich aufsteigende Curve — höchstens im Anfang mit einigen kleinen Zacken oder Wellen versehen — gezeichnet wird (Fig. 1 P, Q und R).[1])

1) Die Curven P, Q u. R stammen aus Versuchen mit Brucin, welche in einer späteren Abhandlung beschrieben worden sind; siehe die Beschreibung der Fig. 1.

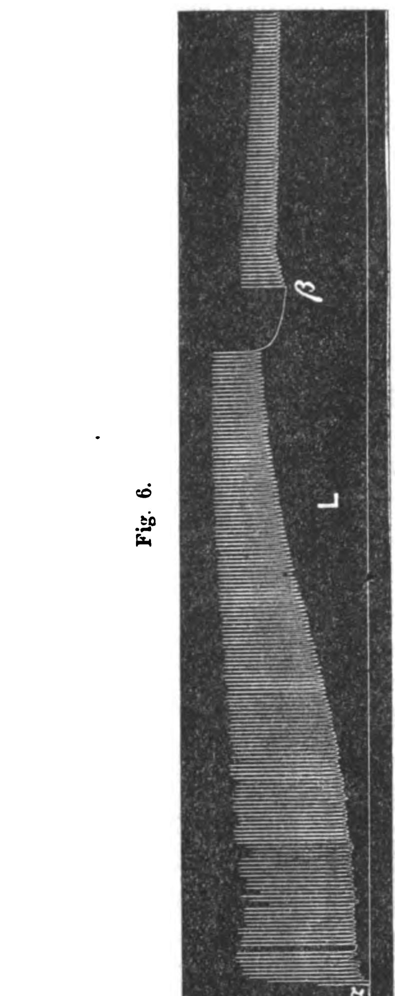
Auch solche „Contracturcurven“ können durch nachfolgende directe Muskelreize (Einzelschläge) schnell rückgängig gemacht werden (Figur 7 N und O).

Fig. 5.



I und K Contractur bei tetanisirenden Reizen vom Nerven aus (α) geht bei Einzelschlägen direct durch den Muskel (β) schnell zurück; I aus Vers. VI, Methylpyridinchlorid, 6,6 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 12 cm, Muskel 0 cm Rollenabstand; K aus einem nicht publicirten Versuche.

Fig. 6.



L Contractur nach directem Tetanisiren des Muskels (α) geht bei Einzelschlägen durch den Muskel (β) nicht zurück; nicht publicirter Versuch.

Unregelmässige Reactionen kommen nicht selten bei übrigens normalen, stark ermüdeten Muskeln vor. Wenn man einen normalen, unermüdeten Muskel mit einer Reihe von sehr schwachen, eben wirksamen Inductionsschlägen reizt, werden auch die Reactionen

leicht unregelmässig, besonders bei Reizung vom Nerven aus, zum Theil vielleicht nur dadurch, weil das Präparat eben an dieser Reizgrenze für ganz kleine, unvermeidliche Schwankungen der Intensität des Reizes sehr empfindlich ist. In einer ganz analogen Stellung befindet sich der stark ermüdete Muskel den früher maximalen Reizen

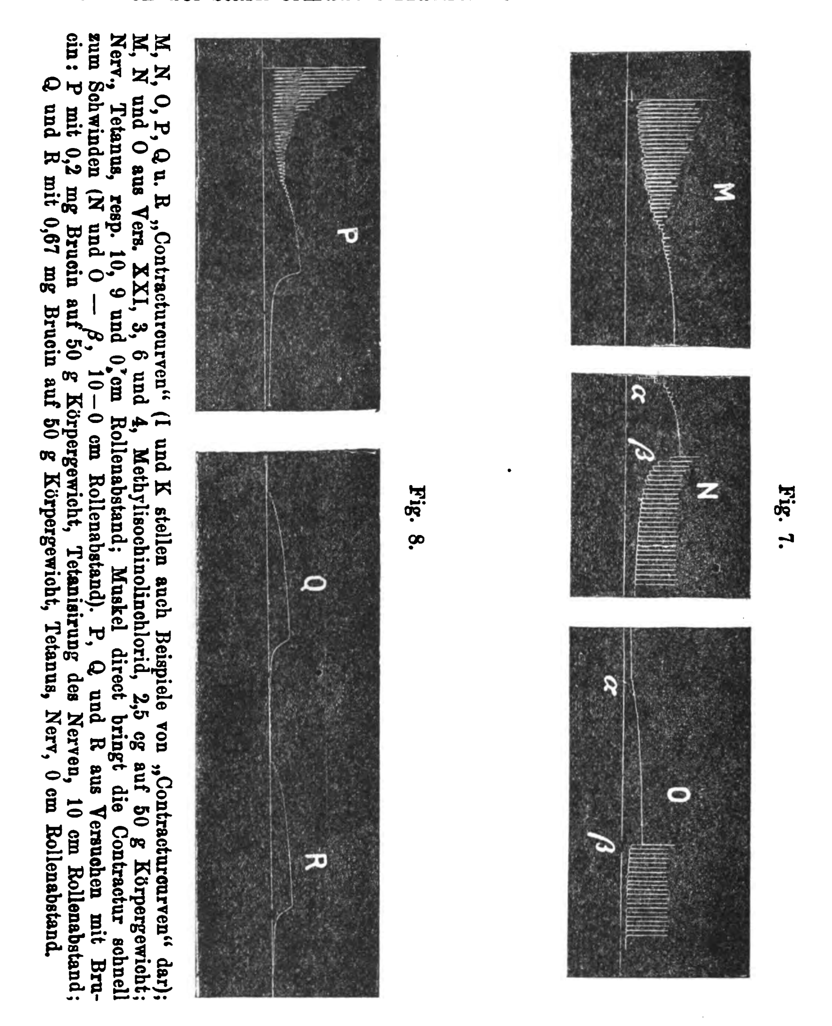


Fig. 7.

Fig. 8.

M, N, O, P, Q u. R „Contracturcurven" (I und K stellen auch Beispiele von „Contracturcurven" dar); M, N und O aus Vers. XXI, 3, 6 und 4, Methylisochinolinchlorid, 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht; Nerv., Tetanus, resp. 10, 9 und 0 cm Rollenabstand; Muskel direct bringt die Contractur schnell zum Schwinden (N und O — β, 10—0 cm Rollenabstand). P, Q und R aus Versuchen mit Brucin: P mit 0,2 mg Brucin auf 50 g Körpergewicht, Tetanisirung des Nerven, 10 cm Rollenabstand; Q und R mit 0,67 mg Brucin auf 50 g Körpergewicht, Tetanus, Nerv, 0 cm Rollenabstand.

gegenüber; diese sind jetzt für seinen Erregbarkeitsgrad minimal. Daraus schon erklären sich vielleicht die Unregelmässigkeiten der ermüdeten Muskeln, sowie diejenigen, welche man an vergifteten Muskeln zuweilen schon bald oder sogar von Anfang an beobachtete. Ob noch dazu Unregelmässigkeiten als besondere Zeichen der Ver-

giftung auftraten, ist unter diesen Umständen natürlich schwierig zu entscheiden. Mehrmals wurde beobachtet, dass die unregelmässigen Reactionen so zu sagen wellenförmig verliefen, d. h. dass nach einem oder einigen ganz kleinen Zuckungen einige grössere folgten, um bald nachher wieder kleineren Platz zu machen, und so fort.

Nach diesen Bemerkungen dürften auch die Rubriken und Angaben der Tabellen ohne Weiteres verständlich sein.

Vor den mit jedem Gifte ausgeführten Ermüdungsversuchen werden einige Beobachtungen der allgemeinen Giftwirkungen an Fröschen und an Säugethieren mitgetheilt.

Obgleich diese Untersuchung an sich nicht ganz abgeschlossen ist, weil dazu eigentlich ein Vergleich der Nervenendwirkung der einfachen Basen mit derjenigen der Methylverbindungen gehörte, mag, da es mir wahrscheinlich in der nächsten Zeit nicht möglich wird, diese Versuche zum Abschluss zu bringen, das schon vorhandene Material nach dieser weitläufigen Einleitung so, wie es vorliegt, mitgetheilt werden.

A) Methylpyridinchlorid.

Bei der einfachen Beobachtung zeigten sich beim Frosch Gaben von 5 und 8 mg überhaupt unwirksam. Bei 1—1,5 cg traten die ersten Vergiftungserscheinungen hervor: das Thier zeigte anfangs eine gewisse Unruhe, schnelles Athmen, Oeffnen des Maules, Wischen der Schnauze, lebhafte Sprünge oder Rückwärtsgehen (Schmerzäusserungen?). Nach einigen Minuten bis ½ Stunde traten statt dessen Schwäche, Schlaffheit der Bewegungen und ein charakteristisches Zappeln, welches bei der Entwicklung der Curarelähmung oft beobachtet wird, hervor. Erholung tritt nach 6—24 Stunden ein. Ueber die Wirkung einer grösseren Gabe giebt folgender Versuch Aufschluss.

Versuch I. 24. Januar 1893. Mittelgrosse Temporaria; 4 h. 12 m. 5 cg Methylpyridinchlorid (5 proc. Lösung) in den Bauchlymphsack. Zuerst Unruhe, wie oben beschrieben. Nach 3—4 Min. beginnende Schwäche, zappelnde Bewegungen, Schlaffheit; verträgt Rückenlage; springt immer schlechter; athmet; ist noch reflexerregbar.

4 h. 45 m. Schlaffer, springt nicht mehr. Reflexe herabgesetzt, aber noch vorhanden; athmet nur reflectorisch nach Reizen. Herz schlägt kräftig (von aussen sichtbar), 32 Schläge in der Minute.

5 h. 30 m. Vom Rückenmark und vom N. ischiadicus aus (percutan) nur schwache (oder keine) Reactionen; directe Muskelreaction kräftig.

25. Januar. 10 h. Vormittags. Hat sich anscheinend etwas erholt. 26. Januar. Wie gestern. 27. Januar. Schlaffer, sehr wenig beweglich. 28. und 29. Januar. Unverändert. 30. Januar. Todt und starr.

Die Lähmung wurde in diesem Falle nicht vollständig; dass sie zum Theil eine peripherische Ursache hatte, zeigte die elektrische Prüfung. Der Tod erfolgte in 5—6 Tagen. Die minimale Letalgabe liegt wahrscheinlich um 5 cg oder etwas niedriger. — Eine vollständige Curarewirkung zeigt folgender Versuch:

Versuch II. 2. Februar 1893. Kleine Temporaria. 11 h. 32 m. 10 cg Methylpyridinchlorid. 3 Min. später gelähmt; Athmung steht still; nur bei sehr starker, sensibler Reizung schwache, zappelnde Bewegungen der Extremitäten. 13 Min. nach der Vergiftung total bewegungslos.

12 h. 5 m. Vom Rückenmark und vom N. ischiadicus (percutan) keine Zuckungen.

1 h. 5 m. Lähmung fortwährend vollständig. Herz schlägt gut.

4 h. 30 m. Puls 38 Schläge in der Minute.

3. Februar. Unverändert. Abends todt.

Einen näheren Einblick in den Mechanismus der Wirkung des Methylpyridinchlorids gestattet folgender Versuch:

Versuch III. 30. Jan. 1893. Mittelgrosse Temporaria. 11 h. 15 m. Gehirn zerstört.

11 h. 45 m. Unterbindung des linken Oberschenkels mit Ausnahme des N. ischiadicus.

1 h. 5 cg Methylpyridinchlorid in den Halslymphsack.

4 h. 40 m. Circulation gut. Tetanisirende Reizung des Rückenmarks (percutan, bei 7—8 cm Rollenabstand) giebt lebhafte Bewegungen des linken (unvergifteten) Beines, sehr schwache des rechten. Rechter Ischiadicus präparirt; directe Reizung desselben mit tetanisirenden Inductionsschlägen (12—5 cm Rollenabstand) giebt im rechten Gastrocnemius keine Krämpfe, sondern jedesmal nur eine, schwache Zuckung, im linken Gastrocnemius dagegen lebhafte Reflexbewegungen und Krämpfe.

31. Januar. 9 h. 50 m. Bei tetanischer Reizung des Rückenmarks (percutan) keine Bewegung weder des rechten noch des linken Beines; bei Tetanisirung des rechten N. ischiadicus nur ein paar schwache Zuckungen, keine Reflexbewegungen des linken Beines. Tetanisirung des linken Ischiadicus giebt starke Krämpfe. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine Zuckungen. Die Vorhöfe des Herzens schlugen noch schnell, die Kammer stand still; todtenstarr.

Die Lähmung der motorischen Nervenendplatten stellte sich also früh ein, wenn sie auch nicht ganz vollständig wurde; das Herz schlug dann noch gut, das Rückenmark war noch direct und reflectorisch gut erregbar. Später kam ein Stadium, in welchem das Rückenmark gelähmt und gleichzeitig auch das Herz zum Stillstand gebracht wurde. Da die Vorhöfe noch schlugen, hatte die Kammer wahrscheinlich nicht lange Zeit still gestanden, und die Lähmung des Rückenmarks war also sicherlich nicht — wenigstens nicht allein — von Aufhebung der Circulation bedingt. Das Gift schien den Herzmuskel direct zu

afficiren (schlagende Vorhöfe bei stillstehender, starrer Kammermusculatur).

An Säugethieren wurden folgende Versuche angestellt:

Versuch IV. 2. Februar 1893. Weisses Albinokaninchen, 2300 g. 11 h. 25 m. 10 cg (10 proc. Lösung) subcutan injicirt. Keine Wirkung.

3. Februar. 11 h. 0,5 g subcutan. Bietet unmittelbar nichts Auffallendes dar.

11 h. 15 m. Unruhe.

11 h. 20—30 m. Sinkt zusammen unter eigenthümlichem, starkem Zittern des ganzen Körpers; versucht vergebens sich aufzurichten. Die Beine weichen aus einander, das Thier schleppt sich nach hinten, der Kopf sinkt herunter unter rhythmischen Bewegungen nach vorn und hinten (Zeichen starker Athemnoth). Allmählich hört das Zittern und die Bewegungen auf, das Thier fällt auf die Seite, Ohren und Schnauze cyanotisch. Die Athmung hört vollständig auf; das Herz schlägt langsam und unregelmässig. Kurz vor dem Tode schwaches Zappeln der Vorderbeine und eine kurzdauernde Streckbewegung (Andeutung zu Erstickungskrämpfen). Todt 11 h. 30 m. 12 h. 10 m. Noch keine Leichenstarre. 1 h. Ausgebildete Starre.

Bei einer Katze, nahe 3 Kilo schwer, bringen 10 cg nur etwas Müdigkeit hervor, 20 cg führen in 4—5 Minuten zu grosser Müdigkeit; nach 15—20 Minuten sind die Extremitäten sehr schwach, die Athmung aber nicht beeinträchtigt. Nach kaum einer Stunde sind die Symptome zum grössten Theil vorüber. — Eine noch grössere Gabe giebt folgendes, charakteristisches Vergiftungsbild:

Versuch V. Dieselbe Katze. 9 h. 51 m. 30 cg subcutan. 9 h. 56 m. Gang etwas taumelnd.

9 h. 57 m. und folg. Fällt auf die Seite. Athmung immer oberflächlicher, unter zunehmender Athemnoth. Nur der Schwanz bewegt sich noch. Pupillen weit, reagiren noch, aber mehr und mehr schwach; Cornealreflex aufgehoben; „Grübchen“ entstehen auf der Cornea nach Berührung. Extremitäten schlaff; zuletzt auch der Schwanz unbeweglich; keine Reaction beim Kneifen. Starker Speichelfluss. Die Athmung steht beinahe still. Höhepunkt der Vergiftung um 10 h. 5—8 m.

10 h. 10 m. Erholung beginnt. Bewegungen des Schwanzes, der Zunge und der Lider. „Grübchen“ schwinden schnell. Athmung sehr schnell, oberflächlich, dann ruhiger, tiefer, normaler. Hebt den Kopf etwas auf.

10 h. 22 m. Setzt sich wieder auf, ist noch eine Zeit ziemlich müde, hat sich nach einer Stunde wieder vollständig erholt.

In dem letzterwähnten Versuche war das Thier dem Tode so nahe, dass man wohl die dabei zugeführte Gabe von 10 cg auf 1 Kilo Körpergewicht als ziemlich zutreffende Minimalletaldosis ansehen darf. — Eine nähere Analyse der Symptome gestatten natürlich diese Beobachtungen an Säugern nicht; doch hat wahrscheinlich auch in diesen Fällen eine curareähnliche Lähmung die Hauptrolle gespielt.



Ich gehe jetzt zu den tabellarisch zusammengestellten **Ermüdungsversuchen mit Methylpyridinchlorid** über. Um die bei den verschiedenen Versuchen gegebenen Dosen mit einander vergleichen zu können, habe ich sie überall auf ein Körpergewicht von 50 g umgerechnet, was man wohl als ein Durchschnittsgewicht eines Frosches betrachten kann. Ich habe ein solches Verfahren zweckmässiger gefunden, als eine Berechnung auf 1 Kilo oder 1 g Körpergewicht, wobei man entweder unförmig grosse oder gar zu kleine Zahlen bekommt.

Tabelle I.

Ermüdungsversuche mit Methylpyridinchlorid.

Versuchsnummer u. Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl u. Zeitpunkt d. Ermüdungsreihen	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesammtzahl der Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl und Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
VI[1]) 10,0	I. 1 h 8 m	21	—	2	2,0	Min.	—
	II. —	4—0	—	7	3,0	=	—
	III. 4 h — m	22	—	8	3,9	=	—
	IV. —	0	—	15	3,3	=	—
	V. —	8	—	39	4,7	1,3	—
	VI. 5 h 8 m	23	—	10	3,0	Min.	—
	VII. —	7,5	—	47	4,6	=	—
VII[2]) 5,0	I. 12 h 1 m	10	1 m 40 s	50	2,1	0,1	—
	II. 12 h 10 m	7	2 m	60	3,8	0,5	—
	III. 1 h 3 m	7	4 m	120	5,8	0,5	—
	IV. 3 h 9 m	7	6 m	180	5,9	1,2	100 nach 3 m 20 s
	V. 4 h 3 m	7	8 m	240	5,9	0,9	112 = 3 m 44 s
	VI. 5 h 15 m	7	12 m	360	5,8	0,9	100 = 3 m 20 s
VIII[3]) 3,3	I. 12 h 28 m	20	16 m	480	6,9	0,9	168 = 5 m 36 s
	II. 1 h — m	20	9 m	270	6,4	0,8	76 = 2 m 26 s
	III. 3 h 1 m	20	12 m	360	6,2	1,0	168 = 5 m 36 s
	IV. 4 h 3 m	20	12 m	360	5,5	1,0	175 = 5 m 48 s
IX[4]) 2,5	I. 1 h 24 m	20	16 m	480	6,5	1,0	200 = 6 m 40 s
	II. 3 h 4 m	20	10 m	300	6,9	1,5	120 = 4 m
	III. 4 h 43 m	20	17 m	510	7,6	1,2	137 = 4 m 34 s
	IV. 5 h 46 m	20	19 m	570	5,8	1,8	120 = 4 m
X[5]) 1,65	I. 12 h 27 m	20	26 m	780	5,7	Min.	600 = 20 m
	II. 2 h 46 m	20	26 m	780	7,1	0,8	390 = 13 m
	III. 5 h 50 m	20	46 m	1380	3,4	1,8	—
XI[6]) 0,94	I. 5 h 17 m	20	46 m	1380	9,1	1,6	450 = 15 m

Bemerkungen zu Tabelle I.

1) **Versuch VI.** 14. März. Mittelgrosse Temporaria, 33 g. Injection von 6,6 cg 12 h. 23 m. Bald ungeschickte Bewegungen; nach 17 Min. sehr schlaff, nur kleine, zappelnde Bewegungen der Hinterbeine. Nach 37 Min. präparirt. Muskellänge 25 mm. Die meisten Reihen sehr unregelmässig.

2) **Versuch VII.** 28. Februar. Grosse Esculenta, 65 g. Injection

von 6,5 cg 11 h. 10 m. 11 h. 36 m. sehr schwach, kann noch ein wenig springen und sich umdrehen; nach 30 Min. präparirt.

3) Versuch VIII. 27. Februar. Mittelgrosse Temporaria, 40 g. Injection von 2,7 cg 11 h. 33 m. Nach 12 Min. noch kräftige Bewegungen, nach 32 Min. mehr angegriffen; präparirt.

4) Versuch IX. 22. Febr. Mittelgrosse Esculenta, 55 g. 11 h. 42 m. Injection von 2,75 cg. Nach 25 Min. schwach, nach 30 Min. präparirt. Muskellänge 32 mm.

5) Versuch X. 18. Februar. Grosse Esculenta, 65 g. 11 h. 30 m. Injection von 2,15 cg. Nach 15 Min. träge, nach 36 Min. noch etwas schlaffer; präparirt. Muskellänge 30 mm.

6) Versuch XI. 15. Februar. Grosse Esculenta, 75 g. 2 h. 7 m. Injection von 1,5 cg. 43 Min. später keine Vergiftungserscheinungen; nach 50 Min. präparirt. Muskellänge 43 mm. Letztes Drittel der Reihe etwas unregelmässig. Während der letzten 8 Min. keine nachweisbare Abnahme.

Der Discussion der Resultate möchte ich die Mittheilung der Versuche mit den anderen Giften vorausschicken.

B) Methylchinolinchlorid.

Vorversuche an Fröschen.

Versuch XII. 23. Febr. 1893. Kleine Temporaria, 35 g. 5 h. 5 m. Nachmittags Injection von 0,5 cg des Giftes (entspricht 0,7 cg auf 50 g Körpergewicht).

5 h. 20 m. Schlaff, leicht ermüdet, springt schlecht und zieht nachher zappelnd die anfangs ausgestreckten Hinterextremitäten an sich; dreht sich mit Mühe.

6 h. Springt einige Male, ist dann schnell ermüdet und zeigt dieselben Erscheinungen wie oben.

24. Februar. 9 h. 5 m. Hat sich, wie es scheint, völlig erholt.

25. Februar. 5 h. 40 m. Nachmittags. Vollständig gelähmt. Herz freigelegt, schlug einige Male, stand dann still in Diastole. Bei Zerstörung des Rückenmarks Krämpfe.

Dieser Versuch zeigt, dass die spät eintretende Herzwirkung zu der motorischen Schwäche in keiner Beziehung steht.

Versuch XIII. 23. Febr. Mittelgrosse Esculenta, 54 g. 4 h. 40 m. Nachmittags Injection von 1,8 cg (entspricht 1,7 cg auf 50 g Körpergewicht). Sofort zu Bewegungen wenig geneigt, hüpft ungeschickt. Nach ein paar Minuten kann sie sich nicht mehr umdrehen und ist nicht mehr zu Sprüngen zu bringen.

4 h. 50 Min. Beinahe bewegungslos.

5 h. 45 m. N. ischiadicus dext. präparirt, giebt bei tetanisirenden Reizen (26 cm Rollenabstand) noch Reaction; Einzelschläge (von 7 bis 0 cm Rollenabstand) aber keine. Directe Reizbarkeit der Muskeln erhalten. Reizung des Rückenmarks giebt keine Zuckungen, wohl aber Reizung der ausgehenden Nervenwurzeln sogar bei Einzelreizen von 0 cm Rollenabstand.

6 h. 15 m. Bei Zerstörung des Rückenmarks schwache Krämpfe.



Dieser Versuch zeigt, dass die fast vollständige, schnell eintretende Lähmung wenigstens zum Theil eine peripherische, curareähnliche war; er spricht aber nicht dagegen, dass gleichzeitig eine Herabsetzung der Reizbarkeit des Centralnervensystems bestehen kann. Noch ein Versuch mit derselben Gabe an einer Temporaria zeigte dieselben Lähmungserscheinungen; die Herzaction war dabei ziemlich bedeutend verlangsamt, zuletzt auch unregelmässig; Tod durch Herzlähmung (und Starre der Herzmusculatur) folgte aber erst am dritten Tage. Die Lähmung dauerte fort.

Versuche an Säugethieren.

An einer Katze (nahe 3 Kilo schwer) machten 5 und 10 cg Methylchinolinchlorid subcutan keinerlei Erscheinungen.

Versuch XIV. 10. März. Dieselbe Katze. 10 h. 35 m. 20 cg des Giftes subcutan. Nach 2 Min. unter Unruhe zweimaliges Erbrechen. Fortwährend Nausea.

11 h. Geht mit etwas krummen Beinen, ein wenig zitternd, legt sich mehrmals müde auf die Seite. Bei Versuchen, sich gegen die Wand lehnend, auf die Hinterbeine sich emporzurichten, tritt starkes, allgemeines Muskelzittern, sowie Schwäche und Müdigkeit ein. Starke Speichelsecretion.

11 h. 15—20 m. Schwäche gesteigert, Athmung unbehindert. Beim Streicheln des Kopfes Zittern.

Später wiederholtes Erbrechen von Speichel. Die Müdigkeit lässt allmählich nach; Abends ist das Thier wieder munter.

Tabelle II.

Ermüdungsversuche mit Methylchinolinchlorid.

Versuchsnummer und Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl u. Zeit der Ermüdungsreihen	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesammtzahl der Zuckungen	Höhe in mm: der ersten Zuckung	Höhe in mm: der letzten Zuckung	Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
XV [1]) 3,3	I. 5 h 36 m	20—17	—	16	2,2	Min.	—
	II. —	10—4	—	26	2,5	=	—
XVI [2]) 2,5	I. 12 h 3 m	15	1 m 20 s	40	3,7	=	18 nach 36 s
	II. 12 h 59 m	10	2 m 20 s	70	5,1	=	—
	III. 3 h 49 m	10	5 m 13 s	157	4,8	0,5	75 nach 2 m 30 s
	IV. 4 h 1 m	10	4 m 6 s	123	5,8	0,3	50 = 1 m 40 s
	V. 5 h 7 m	10	4 m 4 s	122	6,0	0,5	54 = 1 m 48 s
	VI. 6 h 15 m	10	5 m 6 s	153	6,0	0,7	67 = 2 m 14 s
XVII [3]) 1,7	I. 12 h 29 m	6	11 m	330	4,1	0,1	170 = 5 m 40 s
	II. 1 h 11 m	6	10 m	300	5,6	0,2	200 = 6 m 40 s
XVIII [4]) 0,83	I. 12 h 16 m	20	14 m 30 s	435	5,4	0,2	206 = 6 m 52 s
	II. 3 h 34 m	20	12 m 40 s	380	5,7	0,4	122 = 4 m 4 s

Bemerkungen zu Tabelle II.

1) Versuch XV. 13. März. Mittelgrosse Temporaria, 35 g. 4 h. 45 m. Injection von 2,33 cg. Nach 30 Min. nahezu vollständig gelähmt; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks Zucken der Arme. Herz schlägt gut. Reihe II sehr unregelmässig; nachher 0 cm Rollenabstand unwirksam.

2) Versuch XVI. 7. März. Grosse Esculenta, 77 g. 11 h. 10 m. Injection von 3,85 cg. 15 Min. später sehr schwach, kann weder springen noch sich umdrehen, macht indess bei stärkeren Reizen stärkere Bewegungen. Nach 30 Min. nur noch schwache, zitternde Bewegungen; präparirt. Muskellänge 40 mm. Reihe II und IV am Ende unregelmässig mit einzelnen grösseren Zuckungen.

3) Versuch XVII. 6. März. Mittelgrosse Temporaria, 35 g. 11 h. 31 m. Injection von 1 $^{1}/_{6}$ cg. 14 Min. später schwach, springt nicht, dreht sich ungeschickt. Nach 30 Min.: Arme fast vollständig gelähmt, Beine etwas beweglich, liegt flach auf dem Bauch; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks schwache Krämpfe. Muskellänge 32 mm.

4) Versuch XVIII. 9. März. Kleine Esculenta, 40 g. 11 h. 19 m. Injection von 0,66 cg. Nach 30 Min.: springt lebhaft und dreht sich um, doch mit deutlichem Nachschleppen der Beine; präparirt.

C) *Methylisochinolinchlorid.*

Vorversuche am Frosch.

Versuch XIX. 14. März 1893. Mittelgrosse Esculenta, 48 g. 5 h. 25 m. Injection von 2,4 cg des Giftes (entspricht 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht). Zeigt unmittelbar nichts Bemerkenswerthes.

5 h. 40 m. Kann nicht mehr springen oder sich umdrehen (vordere Extremitäten zu schwach); macht beim Kneifen Abwehrbewegungen mit den Hinterbeinen — ermüdet aber bald; ziemlich schlaff.

5 h. 50—55 m. Vollständig schlaff, nur nach wiederholtem Kneifen kommt dann und wann eine ziemlich grosse und rasche Abwehrbewegung mit den Hinterbeinen zu Stande.

6 h. 30 m. Sehr schwache und zitternde, nur angedeutete Bewegungen nach stärkeren Reizen. Linker Ischiadicus präparirt; Reaction bei Einzelreizen, 8 cm Rollenabstand.

15. März. 10 h. 25—35 m. Anfangs ein paar schwache Bewegungen (nach Reizen), dann reactionslos. Vom linken Ischiadicus zuerst Andeutungen zu Reactionen bei 15 bis 16 cm Rollenabstand, später nur bei 8 bis 10 cm. Rechter Ischiadicus präparirt; Reaction zuerst nur bei 3 bis 4 cm (Einzelschläge), nachher auch bei 10 bis 11 cm.

4 h. 30 m. Nachmittags. Herz todtenstarr. Directe Muskelreizbarkeit unbeeinflusst.

Dieser Versuch zeigt eine recht erhebliche Herabsetzung der Reizbarkeit der motorischen Nervenendplatten. Dass diese Gebilde bei der ziemlich grossen Gabe nicht vollständig gelähmt wurden, war vielleicht dadurch bedingt, dass die Circulation früh gelitten hatte.



An einem Säugethier (Katze, nahe 3 Kilo schwer) wurde nur eine Vergiftung mit Erfolg beobachtet. Gaben von 5 und 10 cg riefen nur etwas Speichelfluss hervor.

Versuch XX. 20. März. Katze. 10 h. 1 m. Subcutane Injection von 20 cg Methylisochinolinchlorid. Nach ein paar Minuten Speichelfluss.

10 h. 15—20 m. Unruhe. Schmerz (oder Jucken) an der Injectionsstelle.

10 h. 25 m. Erbrechen von Schleim.

10 h. 35 m. Legt sich mehrmals auf die Seite mit ausgestreckten Beinen.

10 h. 55 m. Wieder Erbrechen; erholt sich bald. Kein Zittern.

Ob die unbedeutende Schwäche, welche hier vorhanden war, von centraler oder peripherischer Natur war, lässt sich wohl nicht entscheiden.

Tabelle III.

Ermüdungsversuche mit Methylisochinolinchlorid.

Versuchsnummer u. Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl und Zeit der Ermüdungsreihen	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesammtzahl d. Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
XXI[1]) 2,5	I. 1 h 9 m	22	—	7	0,2	Min.	—
	II. —	10—5	1 m 28 s	44	3,5	"	—
XXII[2]) 1,7	I. 11 h 43 m	8	30 s	15	4,0	"	—
	II. —	6—0	1 m 36 s	48	3,9	"	—
	III. 1 h 5 m	17,5	50 s	25	2	"	—
	IV. 3 h 35 m	18	8 m	240	5,6	0,7	127 nach 4 m 15 s
	V. 5 h 8 m	18	9 m	270	6,2	1,0	137 " 4 m 34 s
XXIII[3]) 1,25	I. 12 h 43 m	22	1 m	30	1,1	Min.	—
	II. —	0	9 m	270	4,2	"	—
	III. 3 h 38 m	22	7 m 44 s	232	5,0	1,0	125 " 4 m 10 s
	IV. 5 h 12 m	20	10 m	300	5,9	1,0	142 " 4 m 44 s
XXIV[4]) 0,83	I. 12 h 33 m	20	7 m 20 s	220	6,1	0,8	140 " 4 m 40 s
	II. 4 h 12 m	20	21 m 14 s	637	6,8	0,8	389 " 13 m
XXV[5]) 0,625	I. 5 h 24 m	20	51 m	1450	4,8	2,0	425 " 14 m 10 s

Bemerkungen zu Tabelle III.

1) Versuch XXI. 15. März. Kleine Temporaria, 28 g. 12 h. 17 m. Injection von 1,4 cg. 33 Min. später sehr schwach; präparirt. Reihe II sehr unregelmässig; Reactionen nur zwischen 10 bis 5 cm Rollenabstand zu bekommen.

2) Versuch XXII. 16. März. Mittelgrosse Esculenta, 43 g. 10 h. 47 m. Injection von 1,4 cg. Nach 13 Min.: springt ungeschickt; nach 30 Min.: vollständig bewegungslos; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks Zuckungen in den Armen. Muskellänge 30 mm. Reihe I sehr unregel-

mässig, Reihe II schon ziemlich, die folgenden ganz regelmässig. (Nach der Reihe III einige directe Muskelreize.)

3) Versuch XXIII. 17. März. Kleine Esculenta, 38 g. 11 h. 47 m. Injection von 0,95 cg. 28 Min. später: springt noch und dreht sich sehr ungeschickt um, liegt dann beinahe bewegungslos. Nach 30 Min. präparirt. Muskellänge 28 mm. Reihe II unregelmässig. (Nach der Reihe II directe Muskelreizung.)

4) Versuch XXIV. 20. März. Mittelgrosse Esculenta, 51 g. 11 h. 21 m. Injection von 0,8 cg. Nach 30 Min.: etwas schwach und ungeschickt; präparirt. Muskellänge 33 mm.

5) Versuch XXV. 21. März. Mittelgrosse Temporaria, 31 g. 4 h. 18 m. Injection von 0,4 cg. Nach 42 Min. nur etwas schleudernde Bewegungen der Beine bei Sprüngen; präparirt. Muskellänge 27 mm. Die letzte Hälfte der Reihe misst zwischen 3 bis 2 mm Zuckungshöhen.

Anhang. Obgleich es nicht mit dieser Untersuchungsreihe unmittelbar zusammenhängt, will ich doch hier erwähnen, dass das (unmethylirte) Isochinolinchlorid (wenigstens in einer Gabe von 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht) eine rein centrale Lähmung ohne Betheiligung der motorischen Nervenendigungen bewirkt. Als Beleg mag folgender Versuch angeführt werden:

Versuch XXVI. 13. März. Grosse Esculenta, 70 g. 5 h. 5 m. Injection von 3,5 cg Isochinolinchlorid. 3 bis 4 Min. später sehr schwach und schlaff. — 5 h. 46 m. Lähmung total. Beide Ischiadici präparirt. 5 h. 55 m. Kräftige Reaction von beiden Ischiadici bei 17—18 cm Rollenabstand (für Einzelreize).

14. März. 9 h. 50 m. Unveränderter Zustand. Reaction für Einzelschläge bei 18—19 cm Rollenabstand.

D) Dimethylthallinchlorid.

Vorversuche.

Versuch XXVII. 29. März. Kleine Temporaria, 20 g. 12 h. 25 m. Injection von 0,2 cg des Giftes (0,5 cg auf 50 g Körpergewicht).

Nach 2 bis 3 Min. sehr schwach und schlaff, liegt flach auf dem Bauche, kann sich nicht aus der Rückenlage umdrehen, zieht noch die Beine an sich, athmet. — Nach 5 bis 6 Min. Athmung nur reflectorisch, übrige Reflexe beinahe aufgehoben, Lähmung fast vollständig; Herz arbeitet gut.

1 h. Lähmung total. — Abends beginnende Erholung.

30. März. Morgens ganz gesund.

Versuch XXVIII. 24. März. Mittelgrosse Esculenta, 46 g. 12 h. Injection von 1,53 cg ($1^2/_3$ cg auf 50 g Körpergewicht). Nach einigen kräftigen Sprüngen und etwas Zappeln vollständig schlaff und gelähmt; Reflexe sehr abgestumpft und verspätet. Athmet nach einigen Minuten nicht mehr. Herz schlägt gut. Lähmung nach etwa 10 Min. total.



12 h. 35 Min. Von dem einen, frei präparirten N. ischiadicus aus auch mit den stärksten tetanisirenden Reizen keine Zuckungen in dem entsprechenden M. gastrocnemius zu bekommen.

Während der folgenden 2 Tage bleibt die Lähmung fortwährend total. Am 27. März Brustkasten geöffnet; Herz schlug.

Am Säugethier (Katze von etwa 3 Kilo) wurde nur ein einziger Versuch ausgeführt, wobei es sich zeigte, dass 10 cg Dimethylthallinchlorid subcutan keine nennenswerthen Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Dieses Gift wirkte also nicht bedeutend stärker auf Katzen, als die übrigen hier untersuchten Gifte.

Tabelle IV.

Ermüdungsversuche mit Dimethylthallinchlorid.

Versuchsnummer u. Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl u. Zeit d. Ermüdungsreihe	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesammtzahl der Zuckungen	Höhe in mm der ersten Zuckung	Höhe in mm der letzten Zuckung	Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
XXIX[1]) 0,33	I. 12 h 52 m	5	1 m 38 s	49	2,3	Min.	—
	II. 3 h 13 m	5	2 m 8 s	64	2,8	„	—
	III. 4 h 41 m	5	5 m 50 s	175	4,0	0,7	—
	IV. 6 h 3 m	5	4 m 28 s	134	2,9	1,0	—
XXX[2]) 0,25	I. 12 h 57 m	8—7	—	1	0,7	—	—
	II. 3 h 45 m	18	2 m 40 s	80	6,0	Min.	40 nach 1 m 20 s
	III. 4 h 53 m	18	2 m 34 s	77	7,3	„	39 „ 1 m 18 s
	IV. 6 h 24 m	18	3 m 16 s	98	7,9	„	54 „ 1 m 48 s
XXXI[3]) 0,20	I. 1 h 6 m	18	7 m 32 s	226	4,3	0,8	106 „ 3 m 32 s
	II. 4 h 10 m	18	10 m 22 s	311	4,9	1,3	168 „ 5 m 36 s
	III. 6 h 21 m	18	12 m 4 s	362	5,3	2,0	175 „ 5 m 50 s
XXXII[4]) 0,17	I. 12 h 40 m	18	28 m 48 s	864	6,0	0,8	396 „ 13 m 12 s

Bemerkungen zu Tabelle IV.

1) Versuch XXIX. 30. März. Mittelgrosse Temporaria, 31 g. 12 h. 14 m. Injection von 0,2 cg. Nach 9 Min.: Lähmung vollständig, nur das Herz schlägt. 11 Min. nach der Injection präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks ganz schwache Bewegungen der vorderen Extremitäten. Muskellänge 28 mm. Reihen I und II sehr unregelmässig; bei IV die letzte Hälfte der Reihe ziemlich constant.

2) Versuch XXX. 10. April. Grosse Esculenta, 96 g. 11 h. 54 m. Injection von 0,48 cg. Nach 16 Min. schwach; nach 28 Min.: Lähmung beinahe total, nur reflectorische Athmung; Herz schlägt gut. Nach 32 Min. präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks und Durchschneidung von Nervenzweigen kleine Zuckungen. Muskellänge 36 mm. (Nach der Reihe I einige directe Muskelreize.)



3) Versuch XXXI. 12. April. Kleine Esculenta, 37 g. 11 h. 48 m. Injection von 0,15 cg. Nach 14 Min.: schwach und schlaff. Bewegungen ungeschickt und schleudernd. Nach 31 Min.: Lähmung noch mehr ausgeprägt; Reflexe vorhanden, schnell ermüdend; präparirt. Muskellänge 28 mm. Reihe I und II am Ende etwas unregelmässig.

4) Versuch XXXII. 11. April. Grosse Esculenta, 79 g. 11 h. 47 m. Injection von 0,26 cg. Nach 15 Min.: etwas schlaff, Sprünge und Umdrehungen ungeschickt. Nach 28 Min.: dreht sich nicht mehr um; nach 30 Min. präparirt. Muskellänge 34 mm.

Anhang. Im Anschluss an die Versuche mit Dimethylthallinchlorid mögen auch ein paar Versuche mit (unmethylirtem) Thallinsulphat Erwähnung finden.

Versuch XXXIII. 30. April. Mittelgrosse Esculenta, 53 g. 11 h. 26 m. Injection von 1,05 cg Thallinsulphat (1 cg auf 50 g Körpergewicht). — Bewegungen fast sofort ungeschickt, Reflexe bald stark herabgesetzt, die hervorgerufenen Bewegungen jedoch recht kräftig. Athmet nach einigen Minuten nicht mehr. Herz schlägt gut.

11 h. 55 m. Puls verlangsamt (19 in der Min.), sonst wie oben.

1 h. 11 m. Puls 34 in der Min. Athmet einige Male. Reflexe wie oben.

3 h. 5 m. Puls 34; Athmung schnell, etwa 68 in der Min. Reflexe verbessert.

6 h 33 m. Reflexbewegungen lebhaft; kann weder springen noch sich drehen. (Einen Tag nicht beobachtet).

1. April. Morgens ganz gesund.

Versuch XXXIV. 30. März. Kleine Temporaria, 20 g. 10 h. 59 m. Injection von 1 cg Thallinsulphat, (2,5 cg auf 50 g Körpergewicht). Bewegungen fast sofort ungeschickt, die Arme schwach, der ganze Körper schlaff, die Beinbewegungen jedoch nach starken Reizen so kräftig, dass das ganze Thier auf den Boden oder über den Kopf geschleudert wurde. Athmet bald nicht mehr. Halshaut eingezogen (Localwirkung des Giftes?). Reflexe stark herabgesetzt.

11 h. 20 m. Keine Reflexe mehr; Lähmung total.

11 h. 50 m. Der eine N. ischiadicus präparirt. Reaction für einzelne Inductionsschläge bei 20—22 cm Rollenabstand. Das Thier getödtet; Herz arbeitete gut.

Das Thallinsulphat ist nach diesen Versuchen ein ziemlich schnell und kräftig lähmendes Gift. Versuch XXXIV zeigt jedoch, dass wenigstens eine Gabe von 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht die motorischen Nervenendplatten gar nicht angreift, also eine rein centrale Lähmung bedingt.

Auch mit Monomethylthallinchlorid habe ich ein paar Versuche angestellt, die jedoch keine ganz klaren Schlüsse gestatten, weil das Gift die Muskelsubstanz selbst anzugreifen schien; es konnte jedenfalls keine Curarewirkung constatirt werden.

Zusammenstellung der Versuche und ihrer Resultate.

Nach der Einleitung ist es die Aufgabe der angewandten Versuchsmethode gewesen, die relative Giftigkeit der untersuchten Körper für die motorischen Nervenendigungen so weit zu ermitteln, dass es möglich wird, dieselbe durch relative Maasse oder Zahlen auszudrücken. Ein Blick auf die Versuchsprotokolle zeigt sofort, dass das Methylpyridinchlorid am wenigsten giftig ist, dann die Chinolinverbindung, weiter die Isochinolinverbindung, und dass das Dimethylthallinchlorid bei Weitem das giftigste ist. Die Chinolin- und Isochinolinpräparate kommen einander ziemlich nahe und stehen der Pyridinverbindung bedeutend näher, als der Thallinverbindung.

Wenn es aber gilt, die relativen Maasse näher anzugeben, stösst man auf Schwierigkeiten zweierlei Art: theils sind die Ergebnisse der verschiedenen Ermüdungsreihen desselben Muskels (zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung) oft sehr wechselnd, theils ist auch das Giftigkeitsverhältniss bei ungleich grossen Gaben (an verschiedenen Präparaten) recht verschieden. Wir müssen diese beiden Factoren, jeden für sich, näher betrachten, um eine richtige und zugleich zweckmässige Berechnungsart ausfinden zu können.

In fast allen Fällen wurde die erste Ermüdungsreihe etwa eine Stunde nach der Vergiftung und 1/2 Stunde nach der Tödtung des Thieres ausgeführt. Meistens wurde nachher der Versuch während 4 1/2—5 Stunden fortgesetzt und noch 3—4 Reihen (oder Gruppen von kurzen Reihen) zu verschiedenen Zeiten ausgeführt. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich dabei das Präparat in der ersten Reihe am leichtesten erschöpfbar, später werden die Reihen immer länger, der Ausdauer des Präparats immer grösser. Nur in einigen Versuchen (VIII, XVII und XVIII) ist im Gegentheil die erste Reihe die längste; im Versuch IX ist die erste Reihe länger als die zweite, aber kürzer als die folgenden. Oft ist der Unterschied ein sehr grosser, und die Erschöpfbarkeit nimmt mit jeder neuen Reihe beträchtlich ab; in einigen Versuchen ist dies zwar in der zweiten und vielleicht in der dritten Reihe der Fall, nachher bleibt aber die Erschöpfbarkeit unverändert.

Wie diese verschiedenen Reactionen der ausgeschnittenen, circulationslosen Präparate zu verschiedenen Zeiten zu erklären sind, ist vorläufig nicht anzugeben. Sie stellen einerseits eine recht eigenthümliche und interessante Erscheinung dar, machen aber andererseits bei der Aufstellung von bestimmten Intensitätsmaassen der Giftwirkung grosse Schwierigkeiten. Soll man unter diesen Umständen die erste Reihe oder irgend eine andere einzelne Reihe oder viel-

leicht die Mittelzahl sämmtlicher Reihen als den richtigsten Ausdruck der vorhandenen Wirkung wählen? Nach dem Gesagten scheint mir das eine Verfahren ungefähr ebenso willkürlich wie das andere. Nimmt man eine Einzelreihe aus jedem Versuche, z. B. die erste, als Maass der Giftwirkung heraus, so kommt es bisweilen vor, dass man in zwei verschiedenen Versuchen mit ungleich grossen Gaben ganz dasselbe Maass für die Wirkungsintensität bekommt (vgl. Versuch VIII und IX: das eine Thier hat 3,3 cg Methylpyridinchlorid auf 50 g Körpergewicht bekommen und ist in der 18. Reihe nach 480 Zuckungen nahezu erschöpft; das andere hat 2,5 cg desselben Giftes auf 50 g Körpergewicht bekommen und ist in der ersten Reihe auch nach 480 Zuckungen nahezu erschöpft). Wenn man aber auf die übrigen Reihen der respectiven Versuche Rücksicht nimmt, werden solche, vielleicht zufällige, aber doch sicher unrichtige Werthe corrigirt. Es scheint also am besten zum Ziel zu führen, wenn man die Mittelzahl der bei jedem Versuche ausgeführten Ermüdungsreihen als Ausdruck für die Wirkungsintensität der beigebrachten Giftgabe betrachtet. Wir werden bald sehen, dass die so gewonnenen Zahlen eine gewisse Gesetzmässigkeit hervortreten lassen.

Tabelle V.

Zusammenstellung der Mittelgesammtzahlen der während der Ermüdungsreihen ausgeführten Zuckungen bei verschieden grossen Giftdosen.

Giftdosis in g auf 50 g Körpergewicht	Zahl der Zuckungen bis zur Ermüdung mit			
	Pyridin-methylchlorid	Chinolin-methylchlorid	Isochinolin-methylchlorid	Thallindimethylchlorid
0,1000	18	—	—	—
0,0500	168	—	—	—
0,0330	368	21	—	—
0,0250	465	111	26	—
0,0170	980	315	120	—
0,0125	—	—	208	—
0,0094	1380	—	—	—
0,0083	—	408	429	—
0,0063	—	—	1450	—
(0,0033)[1])	—	—	—	(106)[1])
0,0025	—	—	—	64
0,0020	—	—	—	300
0,0017	—	—	—	864

1) Bei diesem Versuche wurde das Thier schon 11 Min. nach der Injection getödtet; das Ergebniss ist also mit den folgenden nicht vergleichbar.

Noch besser treten die gegenseitigen Verhältnisse der gewonnenen Werthe aus der graphischen Darstellung Fig. 9 hervor.

Fig. 9.

Die Curven stellen den Verlauf der Ermüdbarkeitswerthe bei zunehmenden Giftgaben dar. Die Abscissenzahlen geben die Giftdosen, auf 50 g Körpergewicht berechnet, an, die Ordinatenwerthe bezeichnen die Zahl der Zuckungen der verschiedenen Reihen bis zur Ermüdung. *a* = Methylpyridinchloridcurve; *b* = Methylchinolinchloridcurve; *c* = Methylisochinolinchloridcurve; *d* = Dimethylthallinchloridcurve.

Aus der Betrachtung der Curven können wir einige Beobachtungen von einem gewissen Interesse gewinnen: 1. Wenn wir von der Curve *b* (Methylchinolinchlorid) absehen, deren niedrigster Punkt offenbar durch irgend einen Fehler zu weit nach links gefallen ist, sehen wir, dass sämmtliche Curven gegen einen gemeinsamen Ausgangspunkt bei den allerkleinsten Gaben tendiren; von da aus divergiren sie immer mehr von einander, je grösser die Dosen werden. Die kleinsten überhaupt wirksamen Gaben sind weder absolut, noch — wie ich bald zeigen werde — relativ so besonders weit von einander entfernt. Dies könnte vielleicht Jemandem selbstverständlich erscheinen, ist aber gar nicht so; denn die Curve *a* z. B., welche mit einer Gabe von 0,1 g das Maximum der Giftwirkung erreicht, konnte ebenso gut bei 0,05 g als bei weniger als 0,01 g ihrem Minimum sich nähern.

2. Wenn wir die Curven vom Minimum an (links unten) verfolgen, beobachten wir, dass sie zuerst schnell, dann immer langsamer emporsteigen, woraus hervorgeht, dass bei gleich grosser Steigerung der überhaupt wirksamen Gaben die Intensität der Giftwirkung zuerst schnell (und wie es scheint ziemlich geradlinig, d. h. proportional der Dosenzunahme), dann mehr allmählich anwächst. Die letzten Reste des Functionsvermögens und der Reizbarkeit der untersuchten Gebilde — der peripherischen motorischen Nervenendigungen — halten offenbar der steigenden Giftwirkung gegenüber mit einer gewissen Zähigkeit aus.

3. Weiter sehen wir, dass die Curven beim Emporsteigen von einander divergiren, zuerst allmählich, dann immer schneller. Die Curve *a* (Methylpyridinchlorid) weicht am meisten von den übrigen ab und schleicht nur ganz allmählich zum Maximum hin; die Curve *d* steigt sehr steil, mit nur geringer Abweichung, fast vertical gegen das Maximum empor. Um die Wirkung des schwachen Giftes von einer minimalen bis zu einer maximalen zu steigern, muss die Gabe desselben sehr viel gesteigert werden; um bei dem stärker wirkenden Körper denselben Effect hervorzubringen, ist nur eine ganz geringe Steigerung der Gabe nöthig. Wie in dieser Beziehung die hier untersuchten Gifte sich verhalten, geht aus folgender Zusammenstellung hervor.

Tabelle VI.

Zunahme der Gaben, welche die Giftwirkung von einer minimalen bis zu einer maximalen steigern.

Gifte	Absoluter Zuwachs in g	Zuwachs im Verhältniss zum Minimum
Methylpyridinchlorid	0,0906	1 : 10,6
Methylchinolinchlorid . . .	0,0247	1 : 4,0
Methylisochinolinchlorid . .	0,0187	1 : 4,0
Dimethylthallinchlorid . . .	0,0016	1 : 1,94

Die Zahlen der Tabelle VI sind natürlich nicht ganz genau, weil weder die dem Maximum, noch die dem Minimum der Giftwirkung entsprechenden Gaben ganz exact fixirt worden sind; die Zahlen dienen nur dazu, eine annähernde Vorstellung der bedeutenden Unterschiede zu geben. So sehen wir, dass die Minimalgabe von Methylpyridinchlorid wenigstens verzehnfacht werden muss, um das Maximum der Wirkung hervorzurufen; bei Dimethylthallinchlorid aber genügt dazu etwa die Verdoppelung der Minimaldosis.

4. Nach diesen Auseinandersetzungen (1, 2 u. 3), welche gewissermaassen eine mehr allgemeine, wahrscheinlich für viele derartig wirkende Gifte gültige Bedeutung besitzen, werden wir jetzt nachsehen, in welchem Verhältniss die Wirkungsintensitäten der verschiedenen Gifte zu einander stehen. Eine Uebersicht über diese Frage bekommt man am besten dadurch, dass man mit Hülfe der Curven (Fig. 9) untersucht, bei wie grossen Gaben die verschiedenen Gifte denselben Grad der Wirkung (Ermüdung nach gleich vielen Zuckungen) hervorrufen. Nehmen wir dabei die Werthe eines beliebigen Giftes als Einheit an, so gewinnen wir für die übrigen Zahlen, welche die relative Wirkungsintensität angeben. Die beste Uebersicht würde man dadurch erreichen, dass man die Werthe des stärksten Giftes, des Dimethylthallinchlorids (Curve *d*), als Einheiten zu Grunde legte. Das ist aber hier nicht ganz zweckmässig, weil für dieses Gift namentlich die schwach wirkenden Gaben wenig genau festgestellt worden sind. Ich habe daher zu dem erwähnten Zwecke die Curve des Methylisochinolinchlorids (*c*) als am besten geeignet gewählt. Wie die betreffenden Intensitätsverhältnisse sich gestalten, geht aus folgender Tabelle hervor.

Tabelle VII.

Zusammenstellung der Gaben der verschiedenen Gifte, welche gleich intensive Wirkungen hervorrufen.

Intensitätsgrad der Wirkung	Entsprechende Gaben in g auf 50 g Körpergewicht							
	Methylpyridinchlorid		Methylchinolinchlorid		Methylisochinolinchlorid		Dimethylthallinchlorid	
	absolut (1)	relativ (2)	absolut (3)	relativ (4)	absolut (5)	relativ (6)	absolut (7)	relativ (8)
Maximale Wirkung, sofort Ermüdung .	0,1050	3,82	0,0350	1,27	0,0275	1	(0,0033)	(0,132)
Ermüdung nach 100 Zuckungen	0,0730	3,74	0,0230	1,33	0,0195	1	0,0024	0,123
Ermüdung nach 200 Zuckungen	0,0478	3,68	0,0216	1,66	0,0130	1	0,0020	0,154
Ermüdung nach 300 Zuckungen	0,0387	3,62	0,0177	1,65	0,0107	1	0,0019	0,178
Ermüdung nach 400 Zuckungen	0,0300	3,33	(0,0090)	(1,00)	0,0090	1	0,0018	0,200
Ermüdung nach 600 Zuckungen	0,0228	2,85	—	—	0,0080	1	0,0018	0,225
Ermüdung nach 900 Zuckungen	0,0182	2,43	—	—	0,0075	1	0,0017	0,227
Ermüdung nach 1100 Zuckungen	0,0145	2,07	—	—	0,0070	1	—	—
Ermüdung nach 1400 Zuckungen	0,0090	1,38	—	—	0,0065	1	—	—

Die Zahlen der Tabelle VII, besonders die relativen Werthe, zeigen — wie schon der Verlauf der Curven —, dass bei den verschiedenen Giften für die untersuchten und in der Tabelle aufgeführten Wirkungsintensitäten nicht gleich grosse, relative Gaben herausgekommen sind — das hätte z. B. in der Reihe Nr. 2 constant den Werth 3,82 wie in der Reihe 6 den Werth 1 verlangt. Es nehmen statt dessen diese relativen Werthe mit sinkender Wirkungsintensität allmählich ab. Die Gabe von Methylpyridinchlorid, welche das Maximum der Wirkung hervorgerufen hat, ist 3,82 mal grösser, als die Maximalgabe von Methylisochinolinchlorid; die Dosis des ersten Giftes aber, welche Ermüdung nach 1400 Zuckungen hervorruft, ist nur 1,38 mal grösser, als die entsprechende Dosis des zweiten Giftes u. s. w.

Dagegen tritt es unverkennbar hervor, dass bei den grössten Intensitätsgraden der Wirkung die relativen Werthe der einander entsprechenden Dosen zu einer gewissen Constanz tendiren; und es ist daher sicher nicht unberechtigt, diese Werthe für die Aufstellung von bestimmten Verhältnisszahlen der Wirkungsintensität der untersuchten Gifte zu benutzen. Bis zu den Gaben, welche Ermüdung nach etwa 400 Zuckungen bewirken, lässt sich diese relative Constanz noch erkennen. Wenn wir also aus den vier ersten Werthen jeder der Reihen 2, 4, 6 und 8 (Tabelle VII) die Mittelzahlen entnehmen, bekommen wir folgende Verhältnisse zwischen den kräftig und maximal wirksamen Gaben: 3,72 : 1,48 : 1 : 0,15 oder — wenn wir die Zahlen etwas abrunden — 3,7 : 1,5 : 1 : 0,15.

Je grösser die für denselben Effect erforderlichen Dosen sind, um so schwächer wirken die Gifte. Wenn wir dagegen statt der Verhältnisse der wirksamen Gaben die reciproken Werthe der Wirkungsintensitäten berechnen und dabei die Intensität des schwächsten Giftes als Einheit setzen, bekommen wir folgende Zahlen:

Gifte	Entsprechende Intensitätswerthe
Methylpyridinchlorid	1,00
Methylchinolinchlorid	2,50
Methylisochinolinchlorid	3,75
Dimethylthallinchlorid	25,00

Es ist kaum nöthig, nochmals hervorzuheben, dass diese Zahlen, so gewonnen wie sie sind, nur annäherungsweise richtig sein können. Jedoch scheinen mir die mit verschiedenen Gaben ausgeführten, ziemlich zahlreichen Bestimmungen, welche eine unverkennbare Gesetzmässigkeit der Intensitätscurven hervortreten lassen, dafür zu sprechen, dass die betreffenden Werthe recht vertrauenswerth sein müssen.

Endlich wäre es von Interesse, nachzusehen, ob zwischen den Moleculargewichten der betreffenden Gifte und den Wirkungsintensitäten irgend eine Beziehung besteht. Die Moleculargewichte der hier untersuchten Gifte sind: für Methylpyridinchlorid 129,4, für Methylchinolin- und Methylisochinolinchlorid, welche isomer sind, 179,4 und für Dimethylthallinchlorid 227,4. Diese Zahlen verhalten sich zu einander etwa wie 1 : 1,4 : 1,75 — die Wirkungsintensitäten dagegen wie 1 : [2,5 : 3,75] : 25,0. Hier ist offenbar keine Proportionalität, weder arithmetische, noch geometrische, vorhanden. Der Körper mit dem grössten Moleculargewichte zeigt zwar die stärkste, jener mit dem kleinsten die schwächste Wirkung. Die Unterschiede der Wirkungsintensität stehen aber in keinem Verhältniss zu den Unterschieden der Moleculargrössen. Aus den einfachen Verhältnisszahlen entnehmen wir, dass die Derivate des Chinolins und Isochinolins circa 3 mal so stark wirken, als das Pyridinderivat, während der Thallinabkömmling die Chinolinderivate um das 8 fache, das Pyridinmethylchlorid um das 25 fache an Wirksamkeit übertrifft. Dies deutet darauf hin, dass die Hydrirung — die Ersetzung von Aethylenbindungen durch einfache — eine mächtige Vermehrung der Wirksamkeit des Chinolinkerns mit sich bringt, wofür ja auch die Intensität der Wirkung vieler natürlicher Alkaloide spricht, welche hydrirte Pyridin- resp. Chinolinkerne aufweisen. Es hat sich ferner, wie vorauszusehen war, herausgestellt, dass auch die einfacheren tertiären Basen der Pyridin- und Chinolinreihe durch Ueberführung in quaternäre Ammoniumbasen eine intensive Nervenendwirkung erlangen.

Es wird die Aufgabe fernerer Untersuchungen sein, durch richtige Auswahl der zu prüfenden Körper den Einfluss der Constitution auf die Wirkungsintensität weiter aufzuklären. Durch die vorstehende Arbeit hoffe ich gezeigt zu haben, dass die Nervenendwirkung der leicht darzustellenden quaternären Basen für derartige Untersuchungen ein brauchbares Object ist, und dass die Methode der Ermüdungsreihen, die, wie ich gern zugebe, noch in mancher Hinsicht verbessert werden kann, nicht nur zur quantitativen Bestimmung der Wirkung sich eignet, sondern auch über den Verlauf der Intensitätscurve der Wirkung Aufschluss geben kann.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Einige Bemerkungen über die Nervenendwirkung von Brucin und Strychnin.

Von

C. G. Santesson,
Privatdocent der Physiologie in Stockholm.

(Mit 1 Abbildung.)

Bei Gelegenheit einer früheren Untersuchung [1]) bin ich mehrmals auf den eigenthümlichen Unterschied gestossen, welcher zwischen der Wirkung des Brucins auf die beiden Froscharten, R. esculenta und temporaria, besteht. Dieser Befund hat mich veranlasst, sowohl die Literatur über diese Frage zusammenzustellen, als auch einige vergleichende Versuche darüber auszuführen.

Die älteren Versuche mit Brucin brachten die peripherisch lähmende Wirkung dieses Giftes nicht zur Kenntniss. Sie wurden meistens an Säugethieren ausgeführt, an welchen man bekanntlich nur mit Schwierigkeit die peripherische Lähmung nachweisen kann.[2])
Diese Versuche ergaben, dass das Brucin ganz analog mit Strychnin, nur viel schwächer, wirkte. Der erste Verfasser, der eine peripherisch lähmende Wirkung der beiden Gifte beschreibt, ist v. Wittich.[3])
Er weist nach, dass grosse Gaben von Strychnin zuerst ein kurzes Krampfstadium, dann aber bald vollständige Lähmung und Reflex-

1) H. und C. G. Santesson, „Ueber das Pfeilgift der wilden Stämme von Malaka“. Abhandl. I. „Ueber Blay-Hitam“. Archiv der Pharmacie 1893. S. 591 bis 612.

2) Für Brucin hat Vulpian („Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses.“ Paris 1882) die peripherische Lähmung an einem Hunde nachgewiesen; für Strychnin hatte schon früher Richet (Comptes rendus. T. XCI. 1880. p. 131—134) denselben Nachweis geliefert. (Siehe auch Poulsson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI (1890). S. 24.)

3) Virchow's Archiv. Bd. XIII (1858). S. 426.



losigkeit herbeiführen. Aehnlich wirkt auch Brucin; nur sind die anfänglichen Krämpfe bei diesem Gifte durch ein kurzes Stadium erhöhter Reflexerregbarkeit ersetzt.

Liedtke[1]) bestätigte diese Angaben von v. Wittich, hob als Unterschied zwischen Brucin und Strychnin hervor, dass das erstgenannte Gift bei Fröschen auch in kleinen und mittleren Gaben peripherische Lähmung hervorruft, während Strychnin erst in sehr grossen Gaben diese Wirkung hat, und deutete auch darauf hin, dass das Brucin bei Rana temporaria eine etwas andere Wirkung hervorruft, als bei Rana esculenta.

Nach Robins[2]) hebt das Brucin die Reizbarkeit der Nervenendapparate auf, das Strychnin dagegen nicht, wenn es nicht mit Brucin verunreinigt ist. Die Bedeutung dieser Beimengung wird auch von Klapp[3]) hervorgehoben.

Lautenbach[4]) dagegen bemerkt, dass Strychnin sowohl als Brucin — ohne dass eine Beimischung angenommen werden muss — schon an sich auch peripherisch lähmend wirken. Ausserdem hat er beobachtet, dass Rana esculenta leichter — d. h. durch kleinere Gaben — als R. temporaria gelähmt wird.

Eine ganz verschiedene Wirkung auf die beiden Froscharten hat Monnier[5]) für das salzsaure Brucin nachgewiesen. Es lähmt nämlich Esculenta, während Temporaria Krämpfe bekommt. Nach seiner Auffassung käme diese Wirkung nur dem Chloride zu. Wintzenried[6]) dagegen hat nachgewiesen, dass sowohl das Alkaloid selbst als mehrere seiner Salze dieselben Eigenschaften besitzen. Nach ihm werden Esculenten schon durch Gaben von 0,05 mg in einigen Minuten gelähmt; zur Sommerszeit zeigen sie eine primäre Reflexsteigerung, niemals aber Krämpfe. Wenn die Dosis nicht etwa 2 mg überschreitet, erholen sich die Thiere gewöhnlich nach 2—4 Tagen; bei noch grösseren Gaben sterben sie oder können, gut gepflegt, nach 6—10 Tagen noch wieder gesund werden. Temporarien dagegen zeigen nach Dosen unter 1 mg überhaupt gar keine Wir-

---

1) „Die physiologische Wirkung des Brucins". Inaug.-Dissertation. Königsberg 1876.

2) Philadelphia medical Times. Vol. IX. 1879. p. 228 (citirt nach Poulsson, siehe unten).

3) Journal of nervous and mental disease. 1873. octob. p. 619.

4) Philadelphia medical times. 1879. Vol. IX. p. 521 (nach Poulsson).

5) Arch. des sciences physiques et naturelles. Tome V. 1881. p. 57.

6) „Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la Brucine." Diss. inaug. Genève 1882.



kung. Gaben von 1—3 mg erhöhen die Reflexe; nach 20—45′ stellen sich Tetani ein; zwischen den Anfällen beschleunigte Respiration. Dieser Zustand kann 4—5 Tage dauern. Nach sehr grossen Gaben tritt bald nach den Krampfanfällen totale Lähmung ein, worin die Thiere oft sterben; erholen sie sich dagegen wieder, so folgt ein neues Krampfstadium, welches 10—15 Tage dauern kann.

Der Unterschied zwischen den Reactionen der beiden Froscharten gegen Brucin hängt nach besonderen Versuchen von Wintzenried wesentlich davon ab, dass die motorischen Nervenendapparate der Esculenten durch viel kleinere Gaben als diejenigen der Temporarien gelähmt werden.

Poulsson[1]) hat zuletzt nachgewiesen, dass auch Strychnin bei den beiden Froscharten in ähnlicher Weise verschieden stark peripherisch lähmend wirkt. Besonders bei Temporarien werden oft die Nervenendapparate durch Strychnin nicht total gelähmt; sie ermüden aber sehr schnell, geben z. B. bei wiederholten Reizen nur nach dem ersten eine Contraction u. s w.

Reichert[2]) hat angegeben, dass Brucin und Strychnin als lähmende Gifte ungefähr gleich stark wirken.

Dadurch, dass man die Ermüdbarkeit der peripherischen Nervenendapparate nach Vergiftung mit verschieden grossen Gaben der verschiedenen Gifte bei den beiden Froscharten graphisch ermittelt, ist — wie ich in der vorausgehenden Abhandlung schon näher auseinandergesetzt habe — eine Möglichkeit zu Messungen der Stärke der erwähnten peripherischen Lähmung gegeben.

Im Zusammenhang mit den oben citirten Froschversuchen mit „Blay-Hitam“-Brucin habe ich im pharmakologischen Institut zu Leipzig im Frühling 1893 einige Ermüdungsversuche mit Brucin und Strychnin ausgeführt, deren Resultate hier kurz dargestellt werden.

Die Methode und die allgemeine Anordnung der Versuche, sowie die Präparationsart waren ganz dieselben wie bei der eben erwähnten Untersuchung über Pyridin- und Chinolinverbindungen u. s. w. Auch das Material der Ermüdungscurven ist in derselben Art wie dort bearbeitet, so dass ich ohne Weiteres die Resultate zunächst tabellarisch mittheilen kann.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI (1890). S. 22—38.
2) The medical news, 8. april 1893.



Versuche mit Brucin (aus „Blay-Hitam") *und Strychnin.*

A. Rana esculenta.

Tabelle I.

Versuchsnummer und Giftdosis in mg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl der Ermüdungsreihe	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesammtzahl d. Zuckungen	Höhe in mm der ersten Zuckung	Höhe in mm der letzten Zuckung	Ordnungszahl und Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
Brucin I [1]) 0,1	I. 12 h 53 m	16	10 m 20 s	340	5,5	0,5	277 nach 9 m 14 s
	II. 3 h 50 m	16	5 h 44 s	172	5,4	1,0	115 „ 3 m 50 s
	III. 6 h 20 m	16	4 m 38 s	139	4,5	1,0	86 „ 2 m 52 s
II [2]) 0,285	I. 12 h 24 m	10	32 s	16	1,1	0,1	—
	II. 6 h	0	—	4	unmessbar		—
III [3]) 0,67	I 12 h 55 m	0	—	0	—	—	—
	II. 4 h 10 m	10	—	3	0,2	—	—
	III. 5 h 50 m	6—7	—	1	2,4	—	—
Strychnin IV [4]) 0,1	I. 12 h 40 m	15—12	19 m 52 s	596	6,2	1,5	328 nach 10 m 56 s
	II. 4 h 39 m	12	69 m 14 s	2077	4,0	2,0	—
V [5]) 0,285	I. 1 h 5 m	12	4 m 40 s	140	7,6	0,7	62 nach 2 m 4 s
	II. 4 h	—	16 m 20 s	490	5,0	1,5	213 „ 7 m 6 s
VI [6]) 0,67	I. 12 h 40 m	17—15	2 m	60	6,3	0,1	13 „ 26 s
	II. 1 h 33 m	15	2 m 16 s	68	5,2	0,5	33 „ 1 m 6 s
	III. 3 h 20 m	15	1 m 6 s	33	1,5	0,2	—
	IV. —	10—7	1 m 30 s	45	4,0	0,3	—
VII [7]) 1,5	I. 4 h 33 m	14—0	—	3	0,2	—	—
	II. 5 h 50 m	10	—	13	1,8	—	—

Bemerkungen zu den Versuchen mit Esculenten (Tab. I).

1) Versuch I. 26. Mai. Körpergewicht 37 g. 11 h. 53 m. 0,075 mg injicirt. Nach 17 Min. Bewegungen etwas ungeschickt; nach 30 Min. noch beweglich, kann aber weder springen noch sich umdrehen. Bei Zerstörung des Rückenmarks Zuckungen. Muskellänge 30 mm.

2) Versuch II. 27. April. Gewicht 35 g. 11 h. 30 m. 0,2 mg injicirt. Nach 5 Min. sehr schwach; zitternde, nachschleppende Bewegungen wie bei beginnender Curarevergiftung; Reflexe stark herabgesetzt. Nach 30 Min.: athmet noch; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks schwache Zuckungen, stärkere bei Durchtrennung von Nervenzweigen.

3) Versuch III. 25. April. Gewicht 37 g. 12 h. wird 0,5 mg injicirt. Nach 1 bis 2 Min. schwach, kann weder springen noch sich umdrehen; Reflexe erhalten, aber abgeschwächt. Nach 12 Min. spontane Bewegungen total, Reflexe beinahe aufgehoben. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine Zuckungen. Muskellänge 27 mm.

4) Versuch IV. 27. Mai. Gewicht 56 g. 11 h. 43 m. 0,112 mg. Nach 9 Min. Reflexe etwas erhöht. Einige Minuten später ausgebildete Tetani. Nach 19 Min. bei Berührung kurzdauernder Tetanus. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine, bei Durchtrennung von Nervenzweigen dagegen einige Zuckungen. Muskellänge 32 mm. Nach der Reihe I das Präparat nicht ganz ermüdet; stärkere Reize geben nachher zahlreiche hohe Zuckungen (7 bis 7,5 mm). Bei Reihe II ist nach ungefähr 300 Zuckungen die Hubhöhe etwa 1 mm, hält sich sehr lange ziemlich constant.

5) Versuch V. 29. Mai. Gewicht 48 g. 12 h. 13 m. 0,27 mg injicirt. Nach 5 Min. erhöhte Reflexe und kurze Reflextetani; nach 15 Min. sehr schlaff, Reflexerregbarkeit noch erhöht; keine Tetani mehr. Nach 29 Min. nur ganz schwache Reflexbewegungen, sonst gelähmt. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine, bei Durchtrennung von Nervenzweigen deutliche Zuckungen. Muskellänge 32 mm.

6) Versuch VI. 30. Mai. Gewicht 41 g. 11 h. 47 m. 0,55 mg injicirt. Nach 3 Min. reflectorischer Krampfanfall. Nach 6 Min.: Reflexe noch gesteigert, aber keine Krämpfe mehr. Nach 19 Min.: nur Reflexathmen, sonst totale Lähmung. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine Zuckungen. Muskellänge 30 mm. Reihe IV sehr unregelmässig.

7) Versuch VII. 6. Juni. Gewicht 58 g. 3 h. 41 m. 1,74 mg. Nach 3 bis 4 Min. ein paar schwach ausgebildete Tetani. Nach 11 Min.: fast total gelähmt. Weder bei Zerstörung des Rückenmarks noch bei Durchtrennung von Nervenzweigen eine Spur von Zuckungen. Muskellänge 33 mm. Reihe I nur einige Andeutungen; Reihe II auch nur vereinzelte, unregelmässige Zuckungen.

B. Rana temporaria.

Tabelle II.

Versuchsnummer und Giftdosis in mg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl und Zeit der Ermüdungsreihe	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesammtzahl d. Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
Brucin							
VIII 1) 0,83	I. 12 h 35 m	17—12	39 m 22 s	1181	5,0	1,2	415 nach 13 m 50 s
	II. 4 h 7 m	15	7 m 56 s	238	3,0	1,0	133 " 4 m 26 s
IX 2) 2,0	I. 1 h 5 m	17	25 m 26 s	763	7,5	2,5	308 " 10 m 16 s
	II. 4 h 10 m	17	14 m 20 s	430	6,0	1,5	195 " 6 m 60 s
X 3) 3,0	I. 12 h 31 m	17	32 m 40 s	980	4,7	1,2	236 " 7 m 52 s
	II. 4 h 27 m	17	8 m 6 s	243	2,7	0,5	154 " 5 m 8 s
XI 4) 16,7	I. 12 h 20 m	12	—	3	3,7	Min.	—
	II. 12 h 25 m	0	—	3	3,8	—	—
	III. 1 h 18 m	10	—	6	3,0	—	—
	IV. 4 h 16 m	10	—	10	3,0	—	—

Versuchsnummer und Giftdosis in mg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl und Zeit der Ermüdungsreihe	Dauer der Reihe in Minuten	Reizstärke in cm Rollenabstand	Gesammtzahl d. Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
Strychnin							
XII [5]) 0,83	I. 12 h 21 m	13	8 m 8 s	244	5,0	1,0	92 nach 3 m 4 s
	II. 1 h 8 m	13	18 m 52 s	566	3,5	1,3	197 „ 6 m 34 s
	III. 3 h 30 m	13	37 m 30 s	1125	4,0	1,7	234 „ 7 m 48 s
XIII [6]) 2,0	I. 1 h 22 m	10	1 m 14 s	37	3,0	0,6	—
	II. 5 h 4 m	10	13 m 40 s	410	5,0	1,0	176 nach 5 m 52 s
	III. 6 h 46 m	10—0	11 m 54 s	357	4,0	1,0	160 „ 5 m 20 s
XIV [7]) 3,0	I. 1 h 15 m	7—0	1 m 24 s	42	4,0	—	—
	II. 4 h 2 m	0—15—10	6 m 4 s	182	5,8	1,0	100 nach 3 m 20 s
	III. 6 h 5 m	7—10	6 m 10 s	185	4,1	1,0	133 „ 4 m 26 s
XV [8]) 16,7	I. 1 h 32 m	14	10 s	5	2,7	0,1	—
	II. 4 h 5 m	12—16—0	1 m 22 s	41	2,1	Min.	—
	III. 5 h 54 m	0	30 s	15	1,5	0,1	—

Bemerkungen zu den Versuchen mit Temporarien (Tab. II).

1) Versuch VIII. 26. April. Gewicht 18 g. 11 h. 30 m. 0,3 mg injicirt. Nach 10 Min. unbedeutende Schwäche und Steifigkeit, Reflexe nicht gesteigert. Nach 28 Min. die Bewegungen noch mehr unbeholfen. Bei Zerstörung des Rückenmarks Krämpfe. Muskellänge 25 mm; der Muskel sehr dünn.

2) Versuch IX. 1. Mai. Gewicht 39 g. 12 h. 9 m. 1,56 mg injicirt. Nach einigen Sprüngen bald schlaff und unbeholfen. Nach 21 Min.: dreht sich ungern und mit Mühe; keine Reflexerhöhung. Bei Zerstörung des Rückenmarks Zuckungen. Muskellänge 34 mm.

3) Versuch X. 29. April. Gewicht 22 g. 11 h. 32 m. 1,30 mg injicirt. Nach 13 Min.: springt noch kräftig. Nach 28 Min.: liegt schlaff auf dem Bauch, bei Reizung, obgleich mit Schwierigkeit und ungeschickt beweglich. Bei Zerstörung des Rückenmarks Krämpfe. Muskellänge 26 mm.

4) Versuch XI. 3. Mai. Gewicht 22 g. 11 h. 24 m. 7,3 mg injicirt. Nach 1 bis 2 Min. sehr schwach und schlaff, kann weder springen noch sich umdrehen. Reflexe etwas herabgesetzt. Nach 11 Min.: Andeutung von Tetanus, nachher Muskelzittern. Reflexreizbarkeit erhöht, Bewegungen aber sehr schwach, schnell ermüdet. — Nach 20 Min.: gelähmt. Bei der Präparation keine Zuckungen. Muskellänge 27 mm.

5) Versuch XII. 3. Juni. Gewicht 15 g. 11 h. 25 m. 0,25 mg injicirt. Nach 3 Min. erhöhte Reflexreizbarkeit; bald Tetani. Nach 17 Min.: kurze Tetani bei Berührung, sonst ziemlich schlaff. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine, dagegen deutliche Zuckungen bei Durchtrennung

von Nervenzweigen. Muskellänge 23 mm. In Reihe III die letzten 800 Zuckungen fast gleich hoch.

6) Versuch XIII. 2. Juni. Gewicht 21 g. 12 h. 18 m. 0,84 mg injicirt. Nach 3 bis 4 Min. Tetani, oft wiederholt. Nach 12 Min.: schlaffer; immer noch unvollständige tetanische Anfälle. Nach 14 Min.: beinahe gelähmt, athmet nicht mehr, Reflexbewegungen sehr schwach. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine, bei Durchtrennung von Nervenzweigen deutliche Zuckungen. Muskellänge 29 mm. Die Reihen II und III zum Theil unregelmässig.

7) Versuch XIV. 1. Juni. Gewicht 19 g. 12 h. 23 m. 1,14 mg injicirt; bald kurze Tetani, nachher nur erhöhte Reflexerregbarkeit. Athmet bald nicht mehr. Nach 29 Min.: noch ganz schwache Reflexe. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine, bei Durchtrennung von Nervenzweigen deutliche Zuckungen. Muskellänge 29 mm. Reihe I von der 10. Zuckung an unregelmässig, II und III ziemlich regelmässig.

8) Versuch XV. 31. Mai. Gewicht 22 g. 12 h. 44 m. 7,3 mg injicirt. Nach 1 Min. Tetanus, nicht sehr intensiv, dagegen starkes Zittern. Nach 15 Min.: schwache Reflexe — sonst schlaff gelähmt; nach 28 Min.: bei der Präparation keine Zuckungen. [Aus dem Bauchlymphsack floss viel unresorbirte Strychninlösung heraus.] Muskellänge 28 mm. Reihe II sehr unregelmässig.

Der Uebersicht halber stelle ich hier die **Gesammtzahl der Zuckungen in jeder Ermüdungsreihe**, sowie ihre **Mittelwerthe für jeden Versuch** tabellarisch zusammen.

Tabelle III.

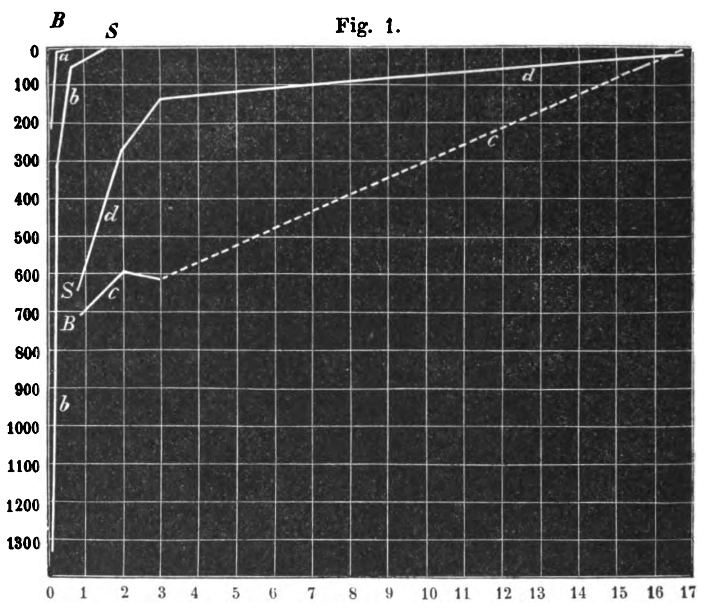
Gabe auf 50 g Körpergewicht in mg	Esculenten: Brucin	Esculenten: Mittel	Esculenten: Strychnin	Esculenten: Mittel	Gabe auf 50 g Körpergewicht in mg	Temporarien: Brucin	Temporarien: Mittel	Temporarien: Strychnin	Temporarien: Mittel
0,1	340		596	1337	0,83	1181	710	244	
	172	217	2077			238		566	645
	139							1125	
0,285	16	10	140	315	2,0	703	597	37	
	4		490			430		410	268
0,67	0		60					357	
	3	1	68		3,0	980	612	42	
	1		33	52		243		182	136
1,5			45					185	
	—		3	8	16,7	3		5	
			13			3		41	20
						6	6	15	
						10			

Wenn man, wie in dem vorausgehenden Aufsatze, mit Benutzung der Mittelwerthe (und unter derselben Reservation in Bezug auf die Genauigkeit der einzelnen Zahlangaben) Intensitätscurven über die



Wirkung steigender Gaben der hier untersuchten beiden Gifte auf die verschiedenen Froscharten construirt, so bekommt man ein Bild (Fig. 1), das in mehreren Beziehungen an die Pyridin-Chinolin-Curven erinnert und den besten Ueberblick über die in den eben mitgetheilten Versuchen hervorgetretenen Wirkungsdifferenzen gestattet.

Fig. 1.



Wirkungsintensitätscurve von Brucin und Strychnin bei Esculenten und Temporarien. *a* = Brucinesculentencurve; *b* = Strychninesculentencurve; *c* = Brucintemporariencurve; *d* = Strychnintemporariencurve. Abscissenwerthe geben die Dosen in mg pro 50 g Körpergewicht an; die Ordinatenwerthe bezeichnen die Zahl der Zuckungen bis zur Ermüdung.

Ehe ich zur Besprechung der Curven übergehe, muss ich auf ein eigenthümliches Verhältniss der Ermüdungszahlen der Tabelle aufmerksam machen. Diese zeigen meistens, dass, während die peripherisch lähmende Wirkung des Brucins in jedem Versuche mit der Zeit zunimmt, die des Strychnins dagegen abnimmt. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die Brucinmuskeln nicht im Anfang der Versuche durch Krämpfe ermüdet waren, während dies mit den Strychninmuskeln fast constant der Fall war. Bei den erstgenannten tritt eine fortschreitend lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen zu Tage, während bei den Strychninmuskeln eine oft bedeutende „Erholung“ nicht zu verkennen ist.

Aus den Curven ersieht man zunächst, dass die beiden Gifte auf Esculenten viel stärker wirken, als auf Temporarien,

und dass das Brucin stärker auf Esculenten, schwächer dagegen auf Temporarien wirkt, als das Strychnin.

Man erkennt ferner, dass die Ausgangspunkte sämmtlicher Curven (in Bezug auf die Abscissenwerthe) einander sehr nahe liegen, und dass der Verlauf von diesen Punkten aus meistens ein divergirender ist. Nur die Curve *c* (Brucin-Temporariencurve) zeigt einen zuerst divergirenden, dann mit *d* (der entsprechenden Strychnincurve) convergirenden Verlauf. (Der Verlauf der Curve *c* ist übrigens zwischen den Gaben von 3 bis 16 mg besonders unsicher, und ich habe sie daher nur mit einer punktirten Linie angedeutet; wahrscheinlich wäre ihr richtiger Verlauf ein gegen die Abscisse mehr concaver.) Wir finden also auch hier einen ähnlichen Gang der Intensitätscurven wie bei den Pyridin-Chinolin-Versuchen.

Um die Wirkungsintensität von der geringsten beobachteten bis zur maximalen zu steigern, ist in den verschiedenen Versuchsserien eine ungleich grosse Erhöhung der Giftgaben erforderlich, was einem mehr steilen oder mehr allmählich ansteigenden Verlauf der Curven entspricht. Wie die Minimal- und Maximalgaben sich zu einander verhalten, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

Tabelle IV.

Wirkung von	Absoluter Zuwachs in mg	Zuwachs im Verhältniss zum Minimum
Brucin auf Esculenten	0,57	1: 6,7
Strychnin auf Esculenten	1,40	1: 15,0
Brucin auf Temporarien	>15,87 (ungefähr gleich)	1:>21,2
Strychnin auf Temporarien		

Mit Hülfe der Curven lassen sich noch andere, hierher gehörige Verhältnisse beleuchten, nämlich

1. die Stärke der Nervenendwirkung der beiden Gifte bei derselben Froschart, und
2. die Wirkungsintensität des einen (oder anderen) Giftes bei den verschiedenen Froscharten.

Um diese Verhältnisse übersichtlich darzustellen, kann man aus den Curven diejenigen Dosen entnehmen, welche Ermüdung nach gewissen Zuckungszahlen bewirken, sowie die Verhältnisse zwischen diesen Dosenwerthen — zu denjenigen der einen Versuchsserie als Einheit — berechnen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

Tabelle V.

Uebersicht der (absoluten und relativen) Dosenwerthe, welche nach gewissen Zuckungszahlen Ermüdung hervorrufen.

Ermüdung nach	Esculenten				Temporarien			
	Brucin		Strychnin		Brucin		Strychnin	
	absolut.	relat.	absolut.	relat.	absolut.	relat.	absol.	relat.
0 Zuckungen	0,67	1	1,6	2,39	16,8	0,88	19,1	1
100 „	0,2	1	0,6	3,0	14,6	1,92	7,6	1
200 „	0,1	1	0,45	4,5	12,3	4,92	2,5	1
300 „	—	—	0,3	—	10,1	5,3	1,9	1
400 „	—	—	0,28	—	7,87	4,9	1,6	1
500 „	—	—	0,25	—	5,6	4,3	1,3	1
600 „	—	—	0,22	—	2,0	2,0	1,0	1

Hieraus wird ersichtlich, dass bei Esculenten diejenige Gabe, welche maximale Wirkung hervorruft, für Strychnin etwa 2,4 mal grösser ist, als für Brucin; die Gabe von mässig starker Wirkung (Ermüdung nach etwa 200 Zuckungen) ist für Strychnin 4,5 mal grösser als für Brucin. Der maximale Effect, die totale Lähmung, wird also bei Esculenten durch Brucin etwa 2,4 mal intensiver bewirkt, als durch Strychnin; und wenn es gilt, eine mässig starke Wirkung hervorzurufen, zeigt sich das Brucin relativ noch wirksamer (etwa 4,5 mal), als das Strychnin.

Bei Temporarien liegen die Dinge anscheinend ganz anders. Nur der stärkste Grad der Wirkung wird bei diesen Thieren von Brucin in etwas kleinerer Gabe als von Strychnin hervorgerufen (0,88 : 1). Die mässige Wirkung (Ermüdung nach 200 — 400 Zuckungen) wird dagegen von Strychnin etwa 5 mal intensiver bewirkt, und auch schwächere Wirkungsgrade (Ermüdung nach 600 Zuckungen) werden von Strychnin mit etwa doppelt so grosser Intensität, als von Brucin hervorgerufen.

Ueber die relative Wirkungsintensität desselben Giftes, Brucin oder Strychnin, auf die beiden Froscharten wird endlich folgende Zusammenstellung Auskunft geben.

TABELLE VI.

Ermüdung nach	Dosenwerthe in mg.							
	Brucin				Strychnin			
	Esculenta		Temporaria		Esculenta		Temporaria	
	absol.	relat.	absol.	relat.	absol.	relat.	absol.	relat
0 Zuckungen	0,67	1	16,8	25,1	1,6	1	19,1	11,9
100 „	0,2	1	14,6	73,0	0,6	1	7,6	12,7
200 „	0,1	1	12,3	123,0	0,45	1	2,5	5,6
300 „	—	—	10,1	—	0,3	1	1,9	6,3
400 „	—	—	7,87	—	0,28	1	1,6	5,7
500 „	—	—	5,6	—	0,25	1	1,3	5,2
600 „	—	—	2,0	—	0,22	1	1,0	4,5
700 „	—	—	0,95	—	0,2	—	—	—

Aus der Tabelle VI geht also hervor, dass das Brucin das Maximum seiner Wirkung etwa 25mal schneller und intensiver bei Esculenten als bei Temporarien hervorruft, und dass es bei den erstgenannten Thieren noch sehr viel leichter (über 120 mal) einen mässigen Effect zu Stande bringt.

Die maximale Wirkung des Strychnins tritt dagegen bei Esculenten nur etwa 12mal intensiver zu Tage, als bei den Temporarien. Was die mässige und schwache Wirkung anlangt, so zeigt das Strychnin bei Esculenten nur einen 6—4,5 mal intensiveren Einfluss, als bei der anderen Froschart.

Die hier mitgetheilten Versuchsresultate geben wenigstens zum Theil die Erklärung für die bekannte Eigenthümlichkeit, dass Strychnin fast constant an beiden Froscharten Krämpfe erzeugt, während Brucin nur unter Umständen (besonders in grossen Gaben) bei Temporarien, niemals aber bei den Esculenten Tetani hervorruft. Dass aber Brucin bei Temporarien in kleinen und mittelgrossen Gaben, welche die motorischen Nervenendigungen nur relativ wenig angegriffen haben (Versuch VIII, IX und X), keine Krämpfe hervorgerufen hat, deutet wohl darauf hin, dass es viel weniger als das Strychnin die Erregbarkeit der Reflexapparate des Rückenmarks erhöht. Aus dem Verhältniss zwischen der peripherisch lähmenden Wirkung der beiden Gifte einerseits und der Stärke ihres reflexerhöhenden Einflusses andererseits lassen sich so die Verschiedenheiten der Vergiftungsbilder erklären.

Beim Strychnin wächst die Nervenendwirkung mit zunehmender Dosis bei beiden Froschspecies verhältnissmässig langsam zu ihrem Maximum an. Die sehr stark entwickelte Spinalwirkung dieses Giftes

ermöglicht daher nach kleinen Dosen das Auftreten von Tetanus an Temporarien und Esculenten. Nach grossen Dosen wird die Aeusserung der spinalen durch die maximale Nervenendwirkung unterdrückt.

Die erheblich schwächere Spinalwirkung des Brucins lässt es wegen der gleichzeitig vorhandenen, intensiven und schon in engen Dosengrenzen das Maximum erreichenden Nervenendwirkung bei Esculenten überhaupt nicht zum Tetanus kommen.

Der Brucintetanus ist nur bei Temporarien möglich, weil hier die Nervenendwirkung viel langsamer ihr Maximum erreicht.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber die Wirkungen der Alkaloide von Peganum Harmala, insbesondere des Harmalins.

Nach Versuchen von Dr. A. Neuner.

Mitgetheilt von H. Tappeiner.

Im Orient werden die Samen der südrussischen Steppenpflanze „Peganum Harmala", auf tartarisch „Zyserlik" genannt, vielfach als Gewürz, Arzneimittel und zur Gewinnung eines rothen Farbstoffes, des Harmalaroths, benutzt.

Die erwähnte Pflanze wird, wie Fr. Göbel[1]) in Dorpat berichtet, in den transwolgaischen Steppen, am nördlichen Ufer des kaspischen Meeres, in der Gegend von Astrachan, in den Steppen des Don und der Krim häufig verbreitet gefunden. Sie wächst als ein sehr lästiges Unkraut, schlägt ihre Wurzeln 2—3 Fuss tief in den Boden und verdrängt durch ihren üppigen Wuchs nutzbare Futterkräuter, während sie selbst von keinem Thier gefressen wird. Ausser an den schon von Göbel angegebenen Standorten wächst sie auch in der Dsongarei und in Tibet, sowie in Nordafrika. Ferner gedeiht sie in Spanien, im südlichen Italien, in Ungarn, Serbien, Macedonien, Thracien, Attika, Kreta und im südlichen Frankreich. Der Samen kann jährlich zu Hunderten von Centnern eingesammelt werden, ohne dass man einen besonderen Anbau der Pflanze nöthig hätte.

Die Gattung Peganum wurde von den meisten Autoren (Zussieu, de Candolle, Endlicher, Bensham und Hooker) den Rutaceen zugezählt, muss aber nach Engler[2]) in Uebereinstimmung mit der älteren Auffassung von Lindley und der jüngeren von Baillon[3]) entschieden zu den Zygophyllaceen gerechnet werden. Hierfür sprechen nicht nur die von den Rutaceen abweichenden Blüthenverhältnisse, sondern auch der Mangel der Secretlücken bei Peganum, welche ein ausge-

1) Annalen für Chemie u. Pharm. Bd. XXXVIII. S. 363.

2) Studien über die Verwandtschaftsverhältnisse der Rutaceae, Simambaceae und Burseraceae. Halle 1874.

3) Adansonia. X. 1871—1873.



zeichnetes Kennzeichen der Rutaceen zur Abgrenzung dieser Familie von nächst verwandten Familien bilden.

Ueber die pharmakologischen Eigenschaften des Peganum schreibt Baillon[1]): „Le Peganum Harmala est sudorifique, emmenagogue, anthelminthique. Son odeur est forte désagréable, et sa saveur résineuse, amère, tenace. En Perse on l'emploie en fomentations contre les oedèmes des pieds. Les graines sont stimulantes, enivrantes; elles servent de condiment et fournissent aussi une couleur rouge."

Der Erste, der sich mit den Bestandtheilen des Harmalasamens eingehender beschäftigte, war der schon oben erwähnte Fr. Göbel. Er entdeckte in demselben im Jahre 1837 ein Alkaloid, das er „Harmalin" nannte. Nach Göbel befasste sich J. Fritzsche in St. Petersburg eingehend mit der Chemie des Harmalasamen.[2]) Er entdeckte, dass der Samen neben Harmalin noch ein zweites Alkaloid, welches er Harmin nannte, enthalte. Beide Alkaloide kommen in den Tegumenten des Samens vor, während der Kern höchstens Spuren davon enthält. Ihre Menge beträgt im Samen 4 Proc., von welchen das Harmalin etwa zwei Drittel ausmacht.

Die Formeln, die Fritzsche auf Grund seiner Analysen angiebt, lauten für:

Harmalin $C_{13}H_{14}N_2O$,
Harmin $C_{13}H_{12}N_2O$.

Beide Verbindungen sind einsäurige Basen.

Das Harmalin bildet gelb gefärbte Salze, mit starker Fluorescenz. Die Salze des Harmins sind farblos wie dieses selbst; in verdünnter Lösung fluoresciren sie indigoblau.

Wird salpetersaures Harmalin in weingeistiger Lösung mit Salzsäure gekocht, so krystallisirt beim Erkalten Harmin heraus:

$$C_{13}H_{14}N_2O + O = C_{13}H_{12}N_2O + H_2O.$$

Für die Gewinnung der beiden Alkaloide giebt Fritzsche folgende Vorschrift: Man erschöpft die gepulverten Samen mit kaltem, essigsäure-, salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Wasser im Verdrängungsapparate, stumpft die freie Säure des Auszuges durch Soda ab und versetzt ihn mit einer reichlichen Menge concentrirter Kochsalzlösung, wodurch Harmalin und Harmin als salzsaure Salze gefällt werden. Der Niederschlag wird mit Kochsalzlösung ausgewaschen, in kaltem Wasser gelöst, das Filtrat mit Thierkohle entfärbt und dann bei 50—60° so lange tropfenweise und unter starkem Umrühren mit Ammoniak versetzt, bis sich ein Niederschlag zu bilden beginnt. Dieser vermehrt sich ohne weiteren

1) Histoire des plantes. IV. 1873. p. 443.

2) Bullet. de l'acad. de St. Petersbourg und Annal. d. Chem. Pharm. Bd. LXIV, LXVIII, LXXII, LXXXVIII, XCII.



Ammoniakzusatz bei fortdauerndem Umrühren rasch und besteht gewöhnlich nur aus Harmin. Man filtrirt dieses ab, fällt nun mit Ammoniak vollständig aus, vertheilt den erhaltenen Niederschlag in Wasser, fügt Essigsäure bis zur Lösung hinzu, filtrirt und fällt durch Zusatz einer reichlichen Menge von Kochsalz, Natronsalpeter oder Salzsäure. Das ausgefallene Harmalinsalz wird mit einer verdünnten Lösung des Fällungsmittels gewaschen, dann in einer wässrigen Lösung nochmals mit Thierkohle entfärbt und diese mit überschüssiger Kalilauge versetzt, worauf sich Harmalin ausscheidet, das man erst mit Wasser, dann mit Weingeist wäscht und endlich aus kochend gesättigter weingeistiger Lösung bei völligem Luftabschluss krystallisiren lässt. Besteht der in der Lösung des salzsauren Harmins und Harmalins durch Ammoniak zuerst entstandene Niederschlag nicht ausschliesslich aus mikroskopischen Nadeln von Harmin, enthält er vielmehr Blättchen von Harmalin beigemengt, so löst man ihn zur Reinigung nochmals in verdünnter Säure auf und nimmt eine abermalige partielle Fällung mittelst Ammoniak vor. Schliesslich krystallisirt man nach vorgängiger Entfärbung mittelst Thierkohle aus Weingeist.

In der jüngsten Zeit haben Otto Fischer und Ernst Täuber[1]) die Untersuchungen über Harmalin und Harmin wieder aufgenommen und die Umwandlungsproducte derselben eingehend studirt. Sie wiederholten die Elementaranalysen der beiden Verbindungen; die von ihnen für Harmin gefundenen Zahlen stimmen ziemlich gut zu der von Fritzsche zuletzt dafür aufgestellten Formel $C_{13}H_{12}N_2O$, während die für Harmalin gefundenen Werthe ein wenig von den für $C_{13}H_{14}N_2O$ berechneten abweichen. Ob diese Abweichung von einer hartnäckig anhaftenden Verunreinigung herrührt, oder ob dem Harmalin eine andere Formel zukommt, vermochten die bisherigen Untersuchungen nicht zu entscheiden. Bisher waren es lediglich die Chemiker, die ihre Aufmerksamkeit dem Harmalasamen zuwandten, während über die pharmakologischen Wirkungen desselben erst ganz spärliche Angaben vorhanden sind.

Da dem Institute die vom Institutsassistenten Dr. Brandl nach den Vorschriften von Fritzsche und Fischer dargestellten und wiederholt aus Methylalkohol umkrystallisirten Alkaloide zur Verfügung standen, lag deren experimentelle pharmakologische Untersuchung nahe genug. Sie wurde mit den in Wasser leicht löslichen salzsauren Salzen ausgeführt.

Wirkungen des Harmalins.

I. Versuche an Fröschen.

Nach Gaben von 0,01—0,02 des salzsauren Harmalins, in Form 5proc. wässriger Lösung dem dorsalen Lymphsack einverleibt, beob-

1) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 18. Jahrg. S. 400.

achtet man zunächst eine von vorn nach hinten fortschreitende Lähmung der willkürlichen Bewegungen. Das Thier wird matt und vermag sich aus der Rückenlage nur schwierig in die Bauchlage zu begeben, wobei zunächst die vorderen Extremitäten ihren Dienst versagen. Später wird die Rückenlage dauernd ertragen, und schliesslich hören die willkürlichen Bewegungen ganz auf.

Die Reflexerregbarkeit bleibt noch geraume Zeit, bis nach dem Stillstand der Athmung und des Herzens, erhalten. Nach ihrem völligen Erlöschen, 2—4 Stunden nach der Vergiftung, sind Nerv und Muskel direct noch gut erregbar.

Krämpfe waren zu keiner Zeit, auch nicht bei Anwendung überletaler Dosen und nach Erwärmung des Thieres auf 25^{0} zu beobachten. Dagegen zeigte sich in einzelnen Muskelgruppen, besonders der vorderen Extremität, eine gewisse Rigidität.

Die Athmung wird sehr früh lähmend beeinflusst. Gaben von 0,01 machen sie nach ungefähr einer halben Stunde aussetzend und reduciren ihre Frequenz auf die Hälfte. Grössere Gaben (0,02) bringen sie schon nach wenigen Minuten dauernd zum Stillstand.

Der Herzschlag erfährt durch grössere Gaben (0,02) eine rasche Abnahme seiner Frequenz, wobei er gleichzeitig unregelmässig und schwach wird. Schliesslich steht das Herz in Diastole still und ist mechanisch unerregbar, noch ehe die Reflexerregbarkeit völlig erloschen ist.

II. Versuche an Säugethieren.

Die Beobachtungen führten bei allen untersuchten Thieren, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, zu nahezu gleichen Ergebnissen. Das folgende allgemeine Vergiftungsbild hat daher für alle diese Thierarten Gültigkeit.

Im Vordergrunde der Erscheinungen stehen ausgesprochene motorische Störungen: Krämpfe und Lähmungen. Sie werden schon durch kleine, subcutan beigebrachte Gaben von 0,02—0,03 pro Kilogr. Körpergewicht hervorgerufen. Zunächst zeigt sich Unruhe, Zittern am ganzen Körper und zeitweiliger Trismus. Dann folgen 5 bis 15 Minuten nach der Injection heftige Krampfanfälle, welche namentlich am Vorderthier gern einen tonischen Charakter annehmen. Sie sind nicht eigentlich reflectorischer Natur, können aber nicht selten durch Reize, welche zu einer Willensäusserung des Thieres führen, hervorgerufen werden; auch erfahren sie, wenn sie mit sonstigen activen Bewegungen des Thieres (Versuchen sich aufzurichten, fortzubewegen) zusammenfallen, eine unverkennbare Acerbation. Fast

gleichzeitig machen sich neben diesen motorischen Erregungserscheinungen auch Lähmungen bemerkbar, insbesondere an den hinteren Extremitäten. Durch diese Mischung von Erregung und Lähmung sind eigenartige Zwangsbewegungen bedingt. Man sieht das Thier während eines Krampfanfalles mit steifem Nacken und gespreizten Vorderbeinen auf den Zehenspitzen erhoben, sich heftig herumbewegen, während das Hintertheil passiv in seehundartiger Stellung nachgeschleppt wird, oder auch wohl abwechselnd eine hintere Extremität tetanisch gestreckt und erschlafft ist. Das Bewusstsein scheint auch während der Krampfanfälle erhalten zu sein, die Schmerzempfindlichkeit ist während der ganzen Vergiftungszeit meist deutlich herabgesetzt.

Die Athmung ist sehr beschleunigt und angestrengt die Körpertemperatur eher erhöht als erniedrigt. Es wurde in einem Falle beim Kaninchen 40,4° und beim Hunde 39,7° C. im Mastdarm gemessen. Es wurde jedoch diesem Punkte wenig Aufmerksamkeit geschenkt, indem diese Versuche noch vor dem Bekanntwerden der Beobachtungen über die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte von Harnack und Hochheim [1]) angestellt worden waren.

Während im weiteren Verlaufe der Vergiftung die Krampfanfälle an Intensität und Häufigkeit allmählich nachlassen oder in eine mehr continuirliche, zitternde und zappelnde Bewegung übergehen, nimmt die Schwäche immer mehr zu. Das Thier liegt auf dem Bauche oder auf der Seite; Versuche, sich aufzurichten und fortzubewegen, sind erfolglos. Die Athmungsfrequenz sinkt wieder und nähert sich der Norm. In diesem Zustande verharrt das Thier je nach der Dosis ein bis mehrere Stunden. Die Schwäche lässt dann allmählich nach, willkürliche Bewegungen werden wieder aufgenommen, das Thier vermag sich wieder aufzurichten und umherzulaufen. Eine gewisse lähmungsartige Schwäche in den Beinen (Unsicherheit, leichtes Ausgleiten bei Locomotionen) ist jedoch noch längere Zeit zu bemerken.

Dosen bis zu 0,1 auf die Körpergewichtseinheit des Thieres wurden noch ertragen, eine geringe Erhöhung derselben (0,1—0,11) aber führt den Tod durch Stillstand der Athmung herbei, wogegen man das Herz bei sofort vorgenommener Eröffnung des Brustkorbes noch einige Minuten unregelmässige (undulirende) Bewegungen machen sieht. Der Athmungsstillstand kommt ziemlich unvermittelt, sofern er durch kein vorausgehendes erheblicheres Sinken der Frequenz unter die normale Zahl angezeigt wird.

Der Sectionsbefund ergab nichts Charakteristisches.

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV.

Künstlich unterhaltene Respiration vermag den Todeseintritt nur auf einige Zeit hinauszuschieben, denn gleichzeitig mit dem Respirationsstillstand entwickeln sich bedeutende circulatorische Störungen, wie zwei kymographische Aufnahmen von Messungen des Blutdruckes an der Carotis durch Quecksilbermanometer und Aufzeichnung der Athmung an der Trachea vermittelst Schreibkapsel und Luftvorlage darthun. Die Vergiftung geschah hierbei durch sehr allmähliches Einlaufenlassen von sehr verdünnten Lösungen (0,1 bis 0,2 Proc.) aus einer Bürette in die Vena jugularis. Es erwiesen sich bei dieser Applicationsweise bereits Dosen von 0,006—0,007 salzsauren Harmalins pro Kilo Körpergewicht als tödtliche.

Kaninchen, 1850 g.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Min.	Respiration		Bemerkungen
			Frequenz	Intensität in mm Ausschlag	
3 h 30 m	—	—	—	—	
38 m	—	—	—	—	
45 m	86	198	39	10	
50 m	—	—	—	—	Einlauf von 0,006 Substanz in 0,3 Wasser.
52 m	110	140	72	18	Während eines 15 Sec. dauernden Krampfanfalls.
54 m	89	138	51	17	
59 m	95	130	65	19	Während eines 8 Sec. dauernden Krampfes.
4 h — m	104	132	60	21	Während eines 9 Sec. dauernden Krampfes.
1 m	78	135	42	12	
	—	—	—	—	4 h. 2 m. bis 4 h. 8 m. sehr allmähliche Injection von 0,008 Substanz in 0,4 Wasser. Plötzlicher Stillstand der Athmung, Sinken des Blutdrucks, künstliche Respiration.
9 m	29	81	—	—	
12 m	55	90	—	—	Während einer Aortencompression.
13 m	28	90	—	—	
14 m	29	96	—	—	Während einer Erstickung in d. Dauer von 45 Sec.
18 m	53	78	—	—	Während einer Aortencompression.
21 m	19	112	—	—	
22 m	14	102	—	—	
23 m	—	—	—	—	Stillstand des Herzens.

Kaninchen, 2360 g.

4 h — m	88	186	48	14	
			—	—	4 h. 2 m. bis 4 h. 5 m. Injection von 0,003 Substanz in 0,3 Wasser.
6 m	106	195	—	—	Während eines Krampfanfalles Athmung nicht registrirt.
7 m	97	176	60	28	
8 m	124	180	67	32	Während eines Krampfes.
9 m	103	189	66	32	
10 m	93	192	64	7	Intensität d. Athmungscurven abgeschwächt durch Anlegen einer Klemme an den Verbindungsschlauch.
12 m	89	180	56	7	

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Min.	Respiration		Bemerkungen
			Frequenz	Intensität in mm Ausschlag	
4 h 18 m	114	177	72	8	4 h. 15 m. bis 4 h. 18 m. Injection von 0,009 Substanz. Fortwährende Krämpfe.
25 m	114	183	84	7	Fortwährende Krämpfe.
30 m	119	171	69	13	4 h. 28 m. bis 4 h. 30 m. Injection von 0,002 Substanz. Fortwährende Krämpfe.
31 m	137	170	70	22	Während eines heftigen Krampfanfalles.
32 m	104	175	70	11	Während einer Verminderung der Krämpfe.
33 m	131	180	64	12	Während eines heftigen Krampfanfalles.
35 m	95	177	66	11	Injection von 0,001 Substanz. Entfernung der Schlauchklemme an der Athmungsschreibkapsel. Blutdruck beginnt stetig zu sinken.
36 m	49	171	48	4	
37 m	28	93	—	—	Stillstand der Athmung; Einleiten der künstlichen Respiration.
39 m	29	100	—	—	Während einer Erstickung in d. Dauer von 45 Sec.
41 m	38	74	—	—	Während einer Aortencompression.
45 m	17	68	—	—	Beiderseitige Vagusdurchschneidung ohne Erfolg.
59 m	16	65	—	—	
5 h 2 m	—	—	—	—	Stillstand des Herzens.

Die Durchsicht dieser Tabelle lässt erkennen, dass der Blutdruck zunächst eine erhebliche Steigerung erfährt, dessen höchste Werthe auf die Zeit der Krampfanfälle fallen. Diese Erhöhung dürfte auf eine Erregung des „vasomotorischen Centrums" zu beziehen sein, da für eine Steigerung der Herzleistung die Pulscurve keine Anhaltspunkte ergab, indem die Form derselben keine Aenderung erfuhr. Die Pulsfrequenz zeigt eine geringe Abnahme, was wohl als Folge der Blutdruckssteigerung anzusehen ist. Für eine directe Vagusreizung, wie sie bei manchen anderen Krampfgiften (Picrotoxin-Strychningruppe) statthat, ist sie viel zu geringfügig. Die Athmung ist nach der Häufigkeit und dem Umfang der Schreibhebelausschläge zu urtheilen, in Frequenz und Intensität erheblich gesteigert.

Aus diesem Stande übernormaler Werthe sinken Athmung und Blutdruck bei Hinzufügen einer weiteren, wenn auch kleinen Dosis ziemlich plötzlich auf subnormale herab. Die Athmung wird sehr rasch kleiner und langsamer bis zum völligen Erlöschen. Gleichzeitig sinkt der Blutdruck rasch und stetig auf die nach Lähmung des „vasomotorischen Centrums" übliche Höhe herab. Erregungen dieses Centrums durch Kohlensäurereiz (Unterbrechung der künstlichen Respiration) sind erfolglos. Gleichzeitig macht sich zunehmende Herzschwäche bemerkbar. Die Pulse sind zwar infolge Erschlaffung der Gefässwand grösser geworden. Compressionen der Bauchaorta vermögen aber nur in der ersten Zeit der vasomotorischen

Lähmung eine nennenswerthe vorübergehende Erhöhung des Druckes zu erzielen. Die Pulsfrequenz nimmt fortwährend ab und kann durch Vagusdurchschneidung nicht mehr aufgebessert werden. Kurze Zeit darauf erfolgt Herzstillstand.

Wirkungen des Harmins.

Mit der salzsauren Verbindung des Harmins wurden nur wenige Versuche unternommen, da es sich bald herausstellte, dass bei Säugern wenigstens das allgemeine Vergiftungsbild qualitativ völlig jenem von Harmalin gleich kam. Eine erhebliche Differenz liess sich nur in quantitativer Hinsicht erkennen, indem die Wirkungsstärke eine erheblich geringere war.

Es erzeugten von Harmalin eine Dosis von

0,022	pro	Kilogr.	Kaninchen	eine	Intoxicationsdauer	von	5	Stunden
0,032	=	=	Hund eine		=	=	7	=
0,026	=	=	Meerschweinchen eine		=	=	4	=
0,056	=	=	=	=	=	=	5	=
0,077	=	=	Kaninchen	=	=	=	7	=
0,100	=	=	Meerschweinchen	Tod nach			12	=
0,110	=	=	Kaninchen	=	=		35	Minuten

von Harmin

0,041	pro	Kilogr.	Meerschweinchen	eine	Intoxicationsdauer	von	2	Std.
0,1	=	=	=	=	=	=	2	=
0,2	=	=	=	Tod nach circa			12	=
0,2	=	=	Kaninchen	=	=		1	=

Aehnlich war das Verhalten bei Fröschen. 0,01 salzsaures Harmin war wirkungslos, von 0,03 tödteten nach 7 Stunden, während 0,01 Harmalin zuweilen schon tödtlich waren und 0,03 innerhalb einer Stunde tödteten. Zugleich zeigte sich hier auch eine qualitative Verschiedenheit, indem zwar auch bei Harmin Pulsverlangsamung zu constatiren war, der definitive Herzstillstand jedoch erst geraume Zeit nach dem Erlöschen der Reflexerregbarkeit eintrat.

Geht man von dem auffälligsten Symptom des Vergiftungsbildes aus, den Krämpfen, welche augenscheinlich einen selbständigen Charakter besitzen, indem sie weder durch die Respirationsstörungen noch durch Circulationsstörungen veranlasst sein können, so kann man bis auf Weiteres Harmalin und Harmin als Krampfgifte bezeichnen, und insofern sie den Tod durch Athmungslähmung setzen, auch als Respirationsgifte. Anhaltspunkte für eine Begründung der eingangs erwähnten therapeutischen Anwendungen hat die Untersuchung keine ergeben.

VII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

45. Ueber Allgemeinwirkungen örtlich reizender Stoffe.

Von

Dr. Rudolf Winternitz,
Docent für Dermatologie.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Der Umstand, dass bei Infectionserkrankungen, so beispielsweise bei den an der Hautoberfläche sich abspielenden, vielfach locale Entzündungsprocesse mit Leukocytose und Fieber zusammen vorkommen, legt die Vermuthung nahe, dass diese Krankheitserscheinungen durch eine einheitliche Bedingung ausgelöst werden.

Diese am Krankenbette sich aufdrängende Vermuthung findet experimentelle Begründung durch Erfahrungen von v. Limbeck, Buchner, Roemer u. A., welche bei Einführung bestimmter Mikroorganismen in den Thierkörper die genannten Symptome gemeinsam auftreten sahen.

Ebenso wirksam zeigten sich aus den betreffenden Mikroorganismen gewonnene Producte.

Bei subcutaner Einführung kleiner Mengen seiner nach der Nencki'schen (Alkali-) Methode gewonnenen Bacterienproteine unter die menschliche Haut hat Buchner ausser örtlicher Entzündung — Röthung der Haut, Schwellung der Lymphgefässe und Lymphdrüsen — auch Fieber nachgewiesen, andererseits bei Untersuchung des Blutes nach zumeist intravenöser, aber auch subcutaner Einführung von Stoffen, welche „chemotaktisch" wirkten, bei Thieren Vermehrung von weissen Blutkörperchen im Blute gefunden.

Liessen diese auch von Roemer bestätigten Resultate das aus Entzündung, Fieber und Leukocytose bestehende Krankheitsbild vor-

erst noch immer als ein nur besonderen Stoffen, den Stoffwechselproducten der Bacterien, zukommendes erscheinen, so that Buchner alsbald noch einen Schritt weiter und zeigte, dass auch einzelne andere Substanzen, die in keiner Beziehung zu Krankheitserregern stehen, neben der Fähigkeit, Leukocytose zu erzeugen, auch noch jene einer örtlichen Reizwirkung besitzen. Letztere hat Buchner in Gestalt einer erysipelartigen Schwellung, Röthung und localen Temperaturerhöhung nachgewiesen, als er eine kleine Menge (1 ccm) einer 1 procentigen sterilisirten Lösung von Glutencasein aus Weizenkleber unter die Haut des Vorderarmes einer Versuchsperson injicirte. Doch war die örtliche Entzündungswirkung danach viel geringer als nach der Injection bacterieller Stoffwechselproducte, und auch von dem Eintreten einer Temperatursteigerung wird nicht berichtet.

War somit die Gleichstellung der Wirksamkeit von Bacterien und gewisser chemisch umgrenzter Stoffe auch nicht völlig gelungen, so war doch die aufklärende Bedeutung der von Buchner erhobenen Thatsachen nicht zu verkennen. Es lag nahe, ihr durch Untersuchung einer grösseren Reihe von Stoffen auf örtliche und allgemeine Wirksamkeit eine breitere Grundlage zu geben. Nun ist auch in dieser Beziehung die Literatur keineswegs arm an Arbeiten. Doch verfolgen dieselben zumeist blos eine Seite der Wirksamkeit einverleibter Substanzen, die örtliche oder die allgemeine. In ersterer Richtung sind es namentlich die Arbeiten [1]), die das Auftreten von Entzündung und Eiterung nach subcutaner Injection gewisser Substanzen, wie Ammoniak, Terpentin, Crotonöl, Quecksilberverbindungen, Silbernitrat, Brechweinstein, ausser Frage stellten, in zweiter jene [2]), die die Blutveränderung nach zumeist intravenöser, selte-

1) Orthmann, Ueber die Ursachen der Eiterbildung. Virchow's Archiv. Bd. XC. 1882. S. 545—559. — Councilman, Zur Aetiologie der Eiterung. Virchow's Archiv. Bd. XCII. 1883. S. 217. — Grawitz und de Bary, Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiv. Bd. CVIII. 1887. S. 67—102. — Leber, Die Entstehung der Entzündung u. s. w. Leipzig 1891. — Steinhaus, Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889, ref. Centralbl. f. Bact. u. Par. Bd. VIII. — Dubler, Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Basel 1890. — Dmochowski und Janowski, Ueber die eitererregende Wirkung des Crotonöls. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 105 bis 136.

2) Roemer, Die chemische Reizbarkeit thierischer Zellen. Virchow's Archiv. Bd. CXXVIII. 1892. S. 98—131. — Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose. Leipzig 1892. — Löwit, Studien zur Physiol. u. Path. des Blutes u. d. Lymphe. Jena 1892. — Schulz, Experimentelle Untersuchungen über das Vor-



ner subcutaner Application von solchen und anderen Stoffen untersuchten.

Da namentlich von letzteren Arbeiten die Mehrzahl während der Fertigstellung meiner Versuche erschienen ist, so wird es kaum Wunder nehmen, dass einzelne meiner Untersuchungsobjecte und Resultate mit von anderer Seite in jüngster Zeit veröffentlichten zusammenfallen. Trotzdem dürfte die Heranziehung einer grösseren Anzahl von Stoffen, wie sie in meinen Versuchen vorliegt, nicht nutzlos sein; dieselbe gestattet doch einigermaassen, eine Beziehung zwischen allgemeinem chemischem Verhalten und Wirkung auf den Körper zu finden. Weiter bietet die Verfolgung des ganzen Krankheitsbildes, d. i. der örtlichen Einwirkung und des Verhaltens des Blutes und der Eigenwärme, Anhaltspunkte, um den ursächlichen Zusammenhang dieser Symptome klarzustellen.

Ich habe mich nun in dieser Arbeit blos auf die Beschreibung der nach der subcutanen Injection gewisser Stoffe zu beobachtenden Erscheinungen beschränkt und gedenke auf eine Erklärung gewisser Symptome und ihrer ursächlichen Verknüpfung in einer weiteren Mittheilung zurückzukommen.

1. *Versuchstechnik.*

Behufs Beobachtung der örtlichen Reizwirkung wurde die subcutane Injection gewählt.

Die Nothwendigkeit, bei der Einverleibung der Stoffe Mikroorganismen völlig fernzuhalten, verlangte eine bis ins Kleinste gehende Berücksichtigung der Antisepsis.

Die Versuchsstoffe wurden in strömendem Dampfe oder, wenn flüchtig, im zugeschmolzenen Rohre bei 120—140° C. durch 2—3 Stunden sterilisirt [1]), die in drei Theile — Nadel, Rohr und Stempelstange — zerlegbaren, tadellos functionirenden Injectionsspritzen (1—5 ccm fassend) durch 2 Stunden bei 110° C. gehalten. Knapp vor dem Versuch wurde die aus dem Trockenkasten genommene Spritze nach Befeuchten des

---

kommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1893. Bd. LI. S. 234ff. — Holtzmann, Contribution à l'étude de la leucocytose. Arch. d. sciences biolog. publ. par l'instit. impérial de méd. expérim. à St. Petersbourg. Tome II. No. 4. 1893. — Jacob, Ueber Leukocytose. Archiv f. Physiologie. 1893. Heft VI. — Goldscheider und Jacob, Weitere Mittheilungen über die Leukocytenfrage. Archiv f. Physiol. 1894. Heft I. u. II. S. 184. — Richter und Spiro, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1894. Bd. XXXIV. Heft 3 und 4.

1) Nährflüssigkeiten mehrere Male.



Asbeststempels mit sterilisirtem Wasser zusammengesetzt, die in ausgeglühte Schälchen ausgegossene Flüssigkeit aufgesogen, eine linsengrosse Stelle der Tags vorher rasirten Hautpartie des Thieres mit einer glühenden Pincette oberflächlich verschorft und durch diesen Schorf die Canüle eingestochen. Nach der Injection wurde die Schorfstelle nochmals, und zwar tiefer, verätzt und mit Collodium gedeckt.

Sowohl von den Versuchsflüssigkeiten als von dem Inhalte der nach bestimmten Injectionen auftretenden Abscesse wurden Controlplatten (Agar) und Bouillonculturen angelegt, die in jedem Falle die vollständige Keimfreiheit erwiesen.

Als Versuchsthiere wurden nur Hunde benutzt; sie reagiren auf Entzündungsreize ähnlich wie der Mensch, während Kaninchen Neigung zu käsigen Eiterungen zeigen. Auch die Resultate der an Hunden gemachten Blutkörperchenzählung gestatten bei Einhaltung der nöthigen Bedingungen verlässliche Schlüsse zu ziehen. Temperaturmessung und Blutentnahme sind beim Hunde leichter ausführbar, letztere ohne jegliche Fesselung. Die Temperatur der Hunde ist constanter, die Beurtheilung der Wärmeschwankungen, sowie etwaiger nervöser Erscheinungen sicherer als beim Kaninchen. An einem und demselben Thiere wurde nur, wenn ein Versuch keinerlei Wirkung gehabt hatte, und überhaupt nur selten, ein zweiter angestellt.

Die 3—4 Kilo schweren Thiere wurden im Laboratorium gehalten; sie erhielten täglich einmal gemischtes Futter. Zwei- bis viermal wurde täglich die Temperaturmessung mit einem Kapeller'schen Kniethermometer vorgenommen, welches 10—12 cm tief ins Rectum des unter dem linken Arm gehaltenen Thieres eingeführt, daselbst bis zur Temperaturconstanz belassen wurde.

Am Tage vor dem Versuche wurde eine handbreite Partie der Bauchhaut und eine 5 cm im Durchmesser haltende Stelle der vorderen seitlichen Brusthaut rasirt, wobei Verletzungen vermieden wurden. Um den störenden Einfluss der Verdauungsleukocytose zu vermeiden, erfolgte die letzte Fütterung 24 Stunden vor Beginn des Versuches.

Am Tage des Versuchs wurden vor der Injection zwei durch 1—2 Stunden getrennte Zählungen der weissen (vereinzelt auch der rothen) Blutkörperchen vorgenommen.

Die Blutentnahme geschah aus dem, einem etwa 1 cm langen Schnitte der Bauchhaut entquellenden Blute mit dem Thoma'schen Melangeur. Verdünnung 1 : 20 mit einer $^1/_3$ proc. Essigsäure, sorgfältiges Schütteln, Auszählung von mindestens 80 ganzen Gesichtsfeldern und Berechnung der absoluten Menge der Leukocyten im Cubikmillimeter, unter Berücksichtigung der Verdünnung, des Durchmessers des Gesichtsfeldes und der Zahl der durchgezählten Gesichtsfelder. Aus den beiden so gewonnenen Zahlen wurde der Uebersichtlichkeit wegen ein Mittelwerth gezogen.

Bezüglich der Beurtheilung der beobachteten Symptome sei Folgendes bemerkt:

Was die localen Erscheinungen betrifft, so unterschied ich: 1. Schwellungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, welche sich in den leichtesten Fällen als Verdickung der emporgehobenen Hautfalte, in den höheren Graden als Infiltrate von verschiedener Grösse, weicher Consistenz und mässiger Schmerzhaftigkeit kundgaben. Diesen Schwellungen entsprachen seröse Infiltrationen, die in 1—3 Tagen der Resorption anheimfielen.

2. Verätzungen. Dieselben waren häufig schon von aussen durch eine deutlich abgegrenzte livide bis schwärzliche Verfärbung der Hautdecke makroskopisch erkennbar.

3. Abscedirungen. Bezüglich dieser wurde von einer strengen Sonderung flüssigen Eiter bergender Höhlen (Abscesse) und nekrotischer, jedoch kleinzellig durchsetzter, sog. nekrotisch-eitriger Infiltrate abgesehen.

In den meisten Fällen, in welchen keine spontane Aufsaugung der gesetzten Entzündungsproducte nach mehreren Tagen erfolgt war, wurde die örtliche Veränderung durch Incision makroskopisch und wo nöthig auch durch mikroskopische Untersuchung festgestellt.

Die Temperaturverhältnisse anlangend, hat sich mir aus sehr zahlreichen Messungen eine morgendliche Wärme von 37,9—38,5 ° C. und eine Nachmittagswärme von ungefähr 38,5—38,8 ° C. als normale beim Hunde ergeben, und wurden daher höhere Temperaturgrade als krankhaft angesehen. Hunde, deren Rectaltemperatur 39 ° C. von vornherein überstieg, wurden deshalb vom Versuche ausgeschlossen. Die Thiere wurden niemals, wenn sie aus dem kälteren Stalle ins warme Laboratorium kamen, sofort zum Versuche genommen, da erfahrungsgemäss ihre Temperatur in den ersten Tagen eine Steigerung über die Norm zeigte, was wohl als Ausdruck einer nicht prompt reagirenden Regulation anzusehen ist.

2. *Versuche.*

Geprüft wurden: Neutralsalze, Alkalien, Säuren, einzelne Salze von Schwermetallen, Senföl (Thiosinamin) Cardol, Crotonöl, käufliches gereinigtes Terpentinöl, reines Links-Pinen, Anethol, Menthol, Cymol, Campher, Cumarin, Olivenöl, Eiereiweiss, Natriumalbuminat und käufliches Pepton (Witte).

1. Neutralsalze. Untersucht wurden wässerige Lösungen von Natriumsalzen, und zwar Chlorid, Nitrat, Sulfat und Lactat.

Menge	Leukocytenzahl vor der Injection	Leukocytenzahl nach der Injection		Temperatursteigerung	Local- und Allgemeinerscheinungen
1) 5 ccm 0,6% NaCl-Lösung	6586	15 Min.	6674	fehlt	Fehlen.
		45 Min.	6639		
		6 St.[1])	**10508**		
		8½ St.	10295		
		24 „	6248		
2) 5 ccm 0,6% NaCl	9727	**7** „	**12076**	„	„
		8½ „	12076		
		24 „	7242		
3) 5 ccm 0,6% NaCl	12176	15 Min.	11715	„	„
		6 St.	**16188**		
		24 „	12354		
4) 6 ccm 5% NaCl	12112	35 Min.	12922	„	„
		7 St.	**16276**		
		9 „	13884		
		24 „	12993		
5) 4 ccm 20% NaCl	10149	**2** „	**12150**	„	Leichte Schwellung, die innerhalb 24 Stunden spurlos schwindet.
		6 „	11670		
		9 „	11680		
6) 4 ccm 33% NaCl	11730	**2½** „	**16388**	„	„
		6½ „	12990		
		9½ „	12690		
7) 2 ccm 17¾% Na_2SO_4	9100	6 „	11320	„	„
		9 „	**16080**		
		24 „	9760		
8) 3 ccm 17¾% Na_2SO_4	17115	**6** „	**18510**	„	„
		9 „	16320		
		24 „	16260		
9) 4 ccm 17¾% Na_2SO_4	8200	6 „	12070	„	Am Injectionstage eine über 2 cm lange, 1 cm breite weichgeschwollene Partie unterhalb der Injectionsstelle; daselbst blutig suffundirtes Gewebe, begrenzt von einer weiss erscheinenden, verdickten Schicht.
		8 „	**13206**		
		24 „	12212		
		30 „	9869		
10) 3 ccm 35% Na_2NO_3	9825	**6** „	**15030**	„	Mässige ödematöse Schwellung unterhalb der Injectionsstelle, am nächst. Tage geschwunden.
		8 „	12680		
		24 „	11160		
11) 3½ ccm do.	11070	**7** „	**18450**	„	Mässige locale Schwellung, 4 cm im Durchmesser, langsam schwindend.
		24 „	15420		
12) 4 ccm do.	12495	6 „	17989	„	Unterhalb der Injectionsstelle eine weiche ödematöse, schwappende Schwellung von über Wallnussgrösse, die Stelle ergiebt incidirt weisse Verfärbung von Haut und Unterhautgewebe mit röthlichem Saume, aus dem umgebenden ödematösen Zellgewebe entleert sich seröse, leicht getrübte Flüssigkeit.
		8 „	16803		
		24 „	18460		
		30 „	**19299**		

1) Die fettgedruckten Stundenziffern bezeichnen die Versuchsstunde, welcher die höchste Leukocytenzahl entspricht; letztere (ebenfalls fett) wurden der Berechnung der procentischen Vermehrung zu Grunde gelegt.

Menge	Leukocytenzahl vor der Injection	nach der Injection	Temperatursteigerung	Local- und Allgemeinerscheinungen
13) 3 ccm milchs. Natron (schwache Lösung)	12074	4 St. 14022 6 = 14938 **11 = 15726** 24 = 11360	fehlt	Local nichts.

Zusammenfassung: Kleine Mengen von Neutralsalzen bewirken bei subcutaner Einführung, wenn die Lösungen nicht concentrirt sind, nur ganz unbedeutende, entzündlich ödematöse Schwellungen, die meist schon innerhalb 24 Stunden geschwunden sind; bei stärkerer Concentration sind die localen Erscheinungen etwas bedeutender, bei Anwendung gesättigter Lösungen können fällende (Aetz-) Wirkungen im Gewebe und stärkere, seröse, auch schon durch reichlichere Lymphzellen etwas getrübte Ansammlungen von Gewebsflüssigkeit in der Umgebung der angeätzten Stellen sich vorfinden.

Kein Fieber, eine Leukocytenvermehrung meist unter 40 Proc., jedoch in einzelnen Versuchen (Versuch 7, 9, 11) 60—76 Proc. erreichend; die Leukocytenvermehrung dauert meist nur 6—10 Stunden und war nur in einem Falle, und zwar bei einem Thiere, das während des Versuchs schon eine recht grosse Anzahl von Schnitten [1]) erhalten, über 24 Stunden vorhanden (Vers. 12).

2. Alkali und Säure. Verwendet wurden Natronlauge, Salpeter- und Milchsäure.

Menge	Leukocytenzahl vor der Injection	nach der Injection	Temperatursteigerung	Local- und Allgemeinerscheinungen.
1) 4 ccm $^{2}/_{10}$-Normal NaHO	12000	6 St. 14625 8 = 14100 **24 = 17700**	fehlt	Schwarzbraune Verfärbung (Nekrose) unterhalb der Injectionsstelle mit sehr geringer umgebender Schwellung. Anfangs ist das Thier niedergeschlagen, nach mehreren Stunden wieder munter.
2) 4 ccm $^{2}/_{10}$-Normal NaHO	11750	5 = 15025 7 = 15450 **11 = 17775**	=	Gleiche Erscheinungen.

1) Während eines kurzen Zeitraumes (24 Stunden) häufig wiederholte Blutentnahmen, die immer wieder frische Schnitte nöthig machen, steigern die Gefahr einer Wundinfection, resp. localer Entzündung an den Schnitten, vermögen deshalb an sich die Leukocytenzahl zu steigern und schwächen die Beweiskraft des jeweiligen Versuches. Namentlich bei fetteren Hunden kommt es leicht zu Schnitteiterung.

Menge	Leukocytenzahl vor der Injection	Leukocytenzahl nach der Injection	Temperatursteigerung	Local- und Allgemeinerscheinungen.
3) 3 ccm $^4/_{10}$-Normal NaHO	13980	8 St. **20220** 11 „ 17340	fehlt	Gleiche Erscheinungen.
4) 5 ccm $^4/_{10}$-Normal NaHO	12567	3½ „ **17109** 13 „ 14550 24 „ 10850	„	Gleiche Erscheinungen.
5) 4 ccm $^1/_{10}$-Normal- NHO_3	16606	5 „ 15975 **7** „ **17608** 24 „ 12283	„	Keine makroskopisch wahrnehmbaren Erscheinungen.
6) 2½ ccm $^1/_{10}$-Normal- Milchsäure	10380	**7** „ **15800** 10 „ 14080 24 „ 10110	„	Schorf und geringe entzündliche Schwellung der Umgebung.
7) 4 ccm $^9/_{10}$-Normal- Milchsäure	11150	7 „ 11670 **9** „ **12705** 24 „ 9705	„	Gleiche Erscheinungen.
8) 5 ccm $^9/_{10}$-Normal- Milchsäure	8874	5 „ 11289 **9** „ **18353** 22 „ 16294	0,8° C.	Scharf abgegrenzte Nekrose, um die sich am 2. Tage eine durch 2 Tage sehr schmerzhafte, entzündliche Schwellung bildet; letztere zieht von der vorderen, seitlichen Brustbauchpartie (Injectionsstelle) gegen die Genitalgegend.
9) 3 ccm Normal- Milchsäure	11306	1½ „ 12075 5 „ 16556 **9** „ **16668** 22 „ 14062 32 „ 12281	fehlt	Thalergrosser Schorf ohne Röthung der Umgebung.

Zusammenfassung: Eine kleine Menge sehr verdünnter Säure ($^1/_{20}$ N-Salpetersäure) erwies sich in jeder Hinsicht unwirksam. Kleine Dosen ziemlich concentrirter Lauge und Säure bewirken örtliche Nekrose und eine geringe perinekrotische Entzündung, fast niemals Temperatursteigerung, endlich eine Leukocytose von rund 40 Proc. (zwischen 14 und 52 Proc. schwankend), von mehrstündiger, selten bis 24stündiger Dauer (Versuch 1, 8, 9); in einem Falle — ausgebreitete entzündliche Schwellung unterhalb des Schorfes — wurde eine Leukocytose von über 100 Proc. (106 Proc.) bei gleichzeitiger Temperatursteigerung von rund 0,8° C. beobachtet.

3. Salze der Schwermetalle. Untersucht wurden Silbernitrat und Kupfersulfat.

Menge	Leukocyten vor der Injection	Leukocyten nach der Injection	Temperatur vor der Injection	Temperatur nach der Injection	Local- und Allgemeinerscheinungen
1) $2^1/_2$ ccm Silbernitratlösung 1 %	16735	5 St. 32670 8 „ 29220 24 „ 18960 2×24 „ 13086	~	~	Nach 2 Stunden beginnende, ausgebreitete Anschwellung unterh. d. Injection, die sich nach abwärts auf den Bauch erstreckt. Hund niedergeschlagen, schläft viel. Die Entzündungserscheinungen gehen etwas zurück und beschränken sich auf eine mehrere Centimeter lange und breite Schwellung von mässig derber Consistenz unterh. d. Inj. Die Incision am 4. Tage ergiebt eine 7 cm im Durchmesser haltende gelbe nekrotisch-eiterige Masse, die durch eine Art Membran von der Umgebung abgegrenzt ist. Die gelbe Masse frisch untersucht besteht aus Fäden, zwischen welchen zahlreiche Rundzellen und nekrotische Gewebsfetzen mit Leukocytenresten vorhanden sind.
2) 2 ccm Silbernitratlösung 1 %	16785	5 St. 25530 8 „ 40480 24 „ 39888 2×24 „ 24288 4×24 „ 26120	~	~	Aehnlicher Befund.
3) 3 ccm 50% Silbernitratlösung	15360	5 „ 44480 6 „ 41600 9 „ 53400 24 „ 69120 2×24 „ 35760 3×24 „ 21540	38,4° C. 38,7° C.	39.5° C. 39,5° C. } 1. T. 39° 2. T. 39,3° 3. T.	Ausgebreiteter Schorf mit beträchtlichem perinekrotischem Infiltrat, nach Ablösung des Schorfes (2. Tg.) quillt mässig dicker Eiter aus d. Stichöffnung hervor.
4) 2 ccm 50% Silbernitratlösung	13875	6 „ 30160 9 „ 25470 24 „ 50001 2×24 „ 6320	38,4 38,5	39,5 1. T. 39,7 2. T.	Netrotisch-eiteriges Infiltrat weit auf den Bauch reichend; Verfettung der Nierenepithelien (der geraden Kanälchen d. Markstrahlen und der Grenzschichte).
5) 2 ccm 1% Kupfersulfatlösung	19382	30 Min. 18081 $1^1/_4$ St. 22152 7 „ 44091 24 „ 36778	37,8	39,4 1. T. 39,4 2. T.	Local gleich nach der Injection leichte Verfärbung d. Haut u. mässige Schwellung, die etwas schmerzhaft ist. Am nächsten Tage eine eigrosse Schwellung, dieselbe senkt sich, und es entsteht eine von d. Injectionsstelle an der seitlichen Brustpartie bis gegen die Lin. alba hinziehende, ziemlich weiche Schwellung. Am 3. Tage incidirt präsentirt sich nekrotisches Unterhaut- und Fettgewebe innerhalb sulzig infiltrirten Gewebes.

Zusammenfassung: Subcutane Injectionen von Silbernitrat, und zwar in Mengen von 2—3 ccm einer 1 proc. Lösung, erzeugen grosse, eine centrale, nekrotische Partie umgebende, entzündliche, eventuell eitrig werdende Infiltrate und eine Leukocytenvermehrung von 100 Proc. und darüber (95 und 140 Proc.). Die gleichen Mengen einer viel stärker concentrirten (50 Proc.) Lösung desselben Salzes subcutan injicirt steigern die Körpertemperatur um 1 ° C. und darüber; die Temperaturerhöhung kann continuirlich durch 2—3 Tage währen. Weiter tritt hiernach eine sehr hohe, bis 300 Proc. betragende Leukocytenvermehrung ein, die mehrere Tage, bis 4 und darüber, andauern kann. Einige Male wurde ein plötzliches Umschlagen einer beträchtlichen Leukocytose in eine sehr auffällige Verminderung beobachtet.

Aehnlich wirkte eine Kupfersulfatlösung; nur wurde schon bei der Concentration von 1 Proc. eine temperatursteigernde Wirkung der Injection beobachtet.

4. Hautreizmittel. Untersucht wurden Senföl (Thiosinamin), Cardol, Crotonöl, Pinen, Ol. terebint. puriss., Anethol, Menthol, Cymol, Campher (Cumarin und Ol. olivar. wurde aus äusseren Gründen hier angeschlossen.)

Menge	Leukocyten vor der Injection	Leukocyten nach der Injection	Temperatur vor der Injection	Temperatur nach der Injection	Local- und Allgemeinerscheinungen
1) Senföl 1—2 Tropfen	15790	4½ St. 20580 8 " **22620**	∾	∾	Nicht verfolgt.
2) 4 "	9400	6 " **23100** 9 " 15440	38,8	39,1	Nach der Injection sehr niedergeschlagen; 6 Std. nach der Injection unterhalb der eingespritzten Stelle ein gross., schwappendes Hautinfiltrat. Am nächsten Tage erstreckt sich die weiche Schwellung weit gegen die Leistenfalte; die Haut bläulich und vorgewölbt. Nachmittags gespalten. Grosser nekrot. Herd der Haut und des Unterzellgew. bis in die Muskellage reichend, 8—10 cm im Durchmesser; beim Einschnitte quillt eine wässrige kaum getrübte Flüssigkeit hervor.
3) Thiosinamin[1]) 0,2 g in 5 ccm Wasser	12549	2 " **14058** 8 " 13099	normal	normal	Keine.

1) Wegen Verwandtschaft mit Senföl untersucht.

Menge	Leukocyten vor der Injection	Leukocyten nach der Injection	Temperatur vor der Injection	Temperatur nach der Injection	Local- und Allgemeinerscheinungen
4) Thiosinamin in gesätt. Lösg. 3 ccm	7347	**6½** St. **13348** 24 = 7170	normal	—	Weiches unbedeutendes Infiltrat.
5) Cardol wenige Tropfen	10295	**2** = 12070 7 = 12744 **24** = **30104**	37,9	39,2	Am ersten Tage local nichts Abnormes; am nächsten ein grosses fluctuirendes Infiltrat; am 3. Tage ein Abscess 6 cm im Durchmesser. Incision: bräunlich gelbe, eiterähnliche Flüssigkeit, die Fett, Eiterkörperchen u. grosse, fetthaltige Zellen enthält.
6) Crotonöl 2 Tropfen	16631	6 = 21229 **9** = **28826**	38,8 38,7	39,8 1. T. 39,0 } 2. T. 39,4 }	Nekrose in weitem Umfange, das Gewebe eigenthümlich zunderartig; schmaler Saum der Umgebung grau verfärbt, kein flüssiger Eiter (incidirt nach 2 Tagen).
7) Pinen ¼—½ ccm	9851	¼ = 9230 ½ = 10792 **24** = **47871**	38,1 38,4	39,8 1. T. 39,8 2. T.	Am Tage nach der Injection ein breites plattes Infiltrat, das zu einem Abscess wird.
8) Pinen ½ ccm	9576	2 = 10401 7 = 12744 24 = 26944 **36** = **35000**	38,4 38,2	39,3 1. T. 39,4 } 2. T. 39,8 }	Abscess.
9) Pinen ¾ ccm	8558	1 = 8697 6 = 15513 **8** = **20279**	nicht	gemessen	Abscess.
10) Ol. tereb. rectif. ¼ ccm	12690	6 = 20100 8 = 13540 24 = 21360 **2×24** = **25650** 3×24 = 18990	38,5 39,0 38,2	39 } 1. T. 39,8 } 39,2 } 2. T. 39,1 }	Abscess.
11) Ol. tereb. rectif. 1 ccm	16695	5½ = 20550 **8** = **26970** 32 = 11640 2×24 = 10640	38,4 38,7	39,3 } 1. T. 40 } 39,7 } 2. T. 39,8 } 40,4 } 3. T. 39,8 }	Grosser Abscess; incidirt am 3. Tage u. mikroskopisch untersucht; Eiterkörperchen, kernlose eiterkörperchenähnliche Gebilde u. eigenthümlich balkig tropfige Massen.
12) Ol. tereb. 1 ccm	15000	**6½** = **20490** 8½ = 18610 24 = 8640 3×24 = 8384	38,5 39,0	40 } 1. T. 41 } 39,7 2. T. 39,0 3. T. 40,1 4. T.	Grosser Abscess, Niere verfettet. Milz vergrössert, Leber blutreich.
13) Ol. tereb. 2 ccm	13485	6 = 12270 **24** = **42001** 2×24 = 11691 2×24 = 9072	38,5 38,6	40,3 1. T. 39,3 } 2. T. 40,3 } 39,3 } 3. T. 40,3 } 39,8 4. T.	Grosser Abscess.

Menge	Leukocyten vor der Injection	Leukocyten nach der Injection	Temperatur vor der Injection	Temperatur nach der Injection	Local- und Allgemeinerscheinungen
14) Ol. tereb. 3 ccm	35485 [1]) 21995	**8** St. **9090 !** 24 „ 9960		39,8 40,3	Grosser Abscess.
15) Anetol 1/4 ccm Emulsion	12765	6 „ 15390 9 „ 18090 **24** „ **19290**	normal	normal	Keine
16) Anetol 1/4 ccm rein	14086	6 „ 20340 8 „ 14117 **24** „ **25440**			
17) Anetol 1/2 ccm	12638	7 „ 27295 11 „ 26639 **24** „ **28826** 2×24 „ 16046			Nussgrosses Infiltrat, am 4. Tage eröffnet, grüngelber Herd im Unterhautzellgewebe; Bindegewebe kleinzellig infiltrirt.
18) Menthol 1/2 ccm in Ol. oliv.	8236	**6** „ **11076** 8 „ 10253 24 „ 10583	normal	normal	Eine kaum merkbare, nicht schmerzhafte Verdickung.
19) Cymol 1/2 ccm	13540	6 1/2 „ 19880 8 1/2 „ 20874 **24** „ **28140** 32 „ 13288	normal	normal	Lebh. Schmerzäusserung; nachher Niedergeschlagenh., Schläfrigkeit; am nächsten Tage ein sehr grosses auf die Bauchhaut übergreifendes Infiltrat, mit bis in die Leiste reichendem Oedem. Incision: Uebernussgrosser, gelblichgrüner nekrotisch-eitriger Herd im Bindegewebe, mit Röthung und Verdickung der nächsten Bindegewebsschichten. Das entferntere Bindegewebe ödematös, sulzig infiltrirt; die Maschenräume dieses Bindegewebes sind von einem gelatinös erstarrenden Serum auseinandergedrängt; mikroskopisch sind zahlreiche, in lebhafter amöboider Bewegung bef. Rundzellen sichtbar. Der centrale Herd zeigt ein fädiges, aufs Dichteste mit zumeist kernhalt. Rundzellen durchsetztes Gewebe, von der frischen Schnittfläche abgestreifter Gewebssaft ergiebt mono- und polynucl. Rundzellen.
20) Campher 1/4 g in 2,5 ccm Ol. oliv.	10650	6 St. 13064 **24** „ **14839** 32 „ 12280	normal		Kaum merkbare, nicht schmerzhafte Verdickung.
21) 3/4 g ebenso	12460	**6** „ **15265** 24 „ 11431	normal		Local nichts.
Anhangsweise wurden untersucht			Temperatursteigerung		
22) Cumarin 0,13 in 5 ccm Ol. oliv.	14448	6 St. 12780 24 „ 16614 2×24 „ **16969**	0,3—1,4° C.		Local nichts.
23) Ol. oliv. nur 5 ccm	11850	6 „ 12854 24 „ 10934	normal		Local nichts.

Zusammenfassung: Das Senföl bewirkt schon in kleinen Mengen neben heftigen Localerscheinungen — Nekrose und seröse Entzündung um dieselbe — eine relativ hohe 45—145 Proc. betragende

1) Bestehende Leukocytose, bewirkt durch eine Injection vorher; die erste Zahl, 35485 Leukocyten, bezieht sich auf den Tag vor dem neuen Versuch (Nr. 14), die Zahl 21995 ist am Versuchstage erhoben.

Leukocytose; die beobachtete Steigerung der Temperatur war nur eine unbedeutende.

Das Thiosinamin, das wegen seiner Verwandtschaft mit dem Senföl und wegen des Interesses, welches man ihm in neuerer Zeit in der Therapie gewisser Hautkrankheiten[1]) entgegengebracht hat, untersucht wurde, erwies sich in 4 proc. Lösung, also in weit höherer Concentration, als zu Heilzwecken angewendet, in einer Menge von 1 ccm pro Kilo Thier in jeder Richtung unwirksam; in gesättigter Lösung war seine Localwirkung keine bedeutende, die Leukocytenvermehrung aber eine erhebliche, jedoch nur kurzdauernde.

Cardol wirkt, seiner geringen Löslichkeit entsprechend, local anfangs wenig reizend, erzeugt jedoch allmählich grosse Abscedirungen, die Leukocytenvermehrung tritt ebenfalls relativ spät, erst am Tage nach der Injection ein, erreicht jedoch dann eine bedeutende Höhe: 192 Proc.; bei Cardol ist auch eine deutliche Wirksamkeit bezüglich Temperatursteigerung zu beobachten.

Crotonöl ruft in wenigen Tropfen injicirt Nekrose, eine Leukocytose von über 70 Proc. und eine Temperatursteigerung von 0,1 bis 0,9 ° C. hervor.

Die Körper der Terpengruppe haben fast alle die Eigenschaft, heftige zur Eiterung führende Localerscheinungen, eine hochgradige, mehrere hundert Procent betragende Vermehrung der weissen Blutkörperchen (380 Proc. und 265 Proc. in den Versuchen 1 und 2) und Temperatursteigerung zu erzeugen. Diese Wirkungen treten alle schon bei Injection der kleinen Menge von $^1/_4$—$^1/_2$ ccm ein. Bei Verwendung grösserer Quantitäten steigern sich die Wirkungen, und zwar jedesmal die Localerscheinungen, die sich zu Abscessen von oft sehr bedeutender Grösse entwickeln, und die Temperaturerhöhung, welche continuirlich durch mehrere Tage in einer Höhe von 0,5—1,5 ° C. andauern kann.

Die Leukocytose steigt jedoch nur bis zu einem gewissen Grade mit der eingeführten Dosis; bei Stoffen, die schon in einer kleinen Menge sehr bedeutende Leukocytenvermehrung erzeugen, wie Pinen oder gereinigtes Terpentinöl, tritt bei Verwendung einer grösseren Quantität der injicirten Substanz gleich von vornherein keine so ansehnliche Leukocytose auf, oder aber es kommt nach einer mehr oder minder beträchtlichen Leukocytose, eventuell auch ohne dass eine solche vorausgeht, zu einer sehr auffälligen und recht anhalten-

1) H. v. Hebra, Bericht der Verhandlungen des II. internat. Dermatologencongresses. Wien 1892. S. 413 ff.



den Leukocytenverminderung (—31 Proc. und —41 Proc. in den Versuchen 7 und 8).

Dem Ol. tereb. schliessen sich Anethol und Cymol an, welche in Quantitäten von ½ ccm eingespritzt local nekrotisch-eitrige Infiltrate erzeugen; letztere sind beim Anethol relativ klein, erreichen bei Cymol eine bedeutende Grösse. Die Vermehrung der Leukocyten beträgt bei den angegebenen Mengen fast 100 Proc. oder etwas darüber. Temperatursteigerung wurde nicht beobachtet.

Menthol und Campher hatten in den verwendeten Mengen weder eine örtliche noch eine allgemeine Wirkung.

Cumarin zeigte die Fähigkeit, die Temperatur zu steigern; Olivenöl erwies sich in den Mengen, in welchen es bei unseren Versuchen als Vehikel eingespritzt wurde, als indifferent.

5. Proteinstoffe. Verwendet wurde Eiereiweiss, Natriumalbuminat, Pepton (Witte).

Menge	Leukocytenzahl vor der Injection	Leukocytenzahl nach der Injection	Temperatursteigerung	Local- und Allgemeinerscheinungen
1) Eiereiweiss 5½ ccm	11608	**6 St. 12354** 8 = 11218 24 = 7739	fehlt	Eine kleine, weichinfiltrirte Stelle, schon am nächsten Tage geschwunden.
2) Eiereiweiss 6 ccm	11821	**7 = 16472** 28 = 14686	=	Nichts
3) Eiereiweiss 3 ccm	10286	3½ = 10602 **6 = 13206** 10 = 11892 21 = 9351	=	=
4) Eiereiweiss 4 ccm	15092	**4½ = 30633** 7 = 29822 24 = 12744	=	=
5) Eiereiweiss 4 ccm	14050	**5 = 20995** 6 = 15584 10 = 16969 21 = 11076	=	=
6) Eiereiweiss 4 ccm	9439	**4 = 15543** 8 = 12666 21 = 9869	=	=
7) Natriumalbuminat, neutral in wässriger Lösung 1 ccm = 0,03 Trockensubstanz	14915	4 = 18424 6 = 14164 10 = 15762 24 = 22720 **32 = 24516**	=	Schmerzhaft gedunsene Stelle unterhalb der Injection, am nächsten Tage schwindend.

Menge	Leukocytenzahl vor der Injection	nach der Injection	Temperatursteigerung	Local- und Allgemeinerscheinungen
8) Natriumalbuminat, neutral in wässriger Lösung 1 ccm = 0,03 Trockensubstanz 4 ccm	12751	4 St. **20610** 6 „ 20285	0,3° C.	Geringe Schmerzhaftigkeit und Schwellung, am nächsten Tage zurückgegangen.
9) Ebenso 4 ccm	15881	5 „ 16750 8 „ 19454 22 „ **19575** 30 „ 18763	fehlt	Die betreffende Stelle unterhalb der Injection etwas gedunsen, sehr schmerzhaft; nach 1 Tage Alles geschwunden.
10) Pepton (Witte) 1,5 g in wässriger Lösung	9776	5 „ **22478** 8 „ 18275 28 „ 11360 24 „ 12112	0,8—1,3° C.	Unterhalb der Injectionsstelle schmerzhafte, weiche Schwellung, im Verlaufe von 24 Stunden zurückgegangen.
11) Ebenso 1,2 g	13755	5 „ **17423** 10 „ 15662 22 „ 16656	0,5° C.	Ebenso.

Zusammenfassung: Reines Hühnereiweiss (unter aseptischen Cautelen aus dem frischen Ei entnommen) wirkt weder local irgend erheblich reizend, noch temperatursteigernd; die durch Mengen von 3—6 ccm bewirkte Leukocytose bewegt sich zumeist unter 50 Proc. Zunahme (6, 28, 34, 39, 49 Proc.); doch war in einem Falle (Versuch 4) eine Leukocytose von 100 Proc. zu verzeichnen.

Die beiden anderen untersuchten Proteinstoffe wirkten local etwas stärker reizend, in drei von fünf Versuchen trat Temperatursteigerung auf, in Versuch 10 über 1° C. betragend; in drei von fünf Versuchen war auch die Leukocytose eine beträchtlichere, und zwar 62, 64, 100 Proc.; in zwei Versuchen erreichte sie dagegen nicht 30 Proc.

3. *Ergebnisse.*

Die von uns geprüften Stoffe zerfallen ihrer Einwirkung auf das Gewebe nach in zwei Gruppen.

Allen ist bei Verwendung bestimmter Mengen oder entsprechend weitgehender Verdünnungen eine gewisse Minimalwirkung auf das Gewebe gemeinsam, die sich makroskopisch als einfache entzündliche Gefässdilatation und seröser Erguss ins Gewebe darstellt. Bei mikroskopischer Untersuchung kann man innerhalb der erweiterten Bindegewebslücken Wanderzellen in verschieden grosser Zahl beobachten. Diese Veränderung der Gewebsbeschaffenheit ist durch Aufsaugung resp. Organisation des gesetzten Exsudates einer vollständigen Rückkehr zur Norm zugänglich.

Bei Verwendung grösserer Mengen oder einer stärkeren Concentration treten nun Gruppenunterschiede sehr deutlich hervor.

Gewisse Stoffe nämlich, wie die geprüften Eiweisskörper und Neutralsalze, bleiben bei der genannten Wirkung stehen; nur bei Verwendung stärkster Concentrationen, gesättigter Lösungen der Neutralsalze treten weitere Stadien der Gewebseinwirkung: Eiweissfällung und höchstens ganz umschriebene Anätzungen auf.

Klinisch sind auch diese Infiltrate durch die Möglichkeit einer vollständigen Rückbildung gekennzeichnet.

Mikroskopisch zeigen die Präparate, die aus am zweiten Tage nach der Injection ausgeschnittenen Gewebsstücken gewonnen werden, Oedem des Unterhautbinde- und -fettgewebes und eine mehr oder minder bedeutende, jedoch im Ganzen auf eine schmale Zone begrenzte Rundzelleninfiltration. Letztere ist bei Natriumsulfat sehr gering, bei Natriumnitrat viel reichlicher. Die Rundzellen sind der überwiegenden Menge nach mononucleär, die Kerne rund oder länglich, das histologische Bild entspricht der beginnenden Organisation des entzündlichen Productes.

An diese Stoffe schliessen sich Substanzen, und zwar freies Alkali, freie Säure, von denen verhältnissmässig geringe Concentrationen (z, B. $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ N) im Stande sind, zu Substanzverlusten führende Verschorfungen hervorzurufen.

Diese Schorfe (z. B. $^1/_{10}$-Normal-Milchsäure) am zweiten Tage nach der Injection mikroskopisch untersucht, lassen innerhalb eines balkigfetzigen diffuse und starke Protoplasmafärbung annehmenden Grundgewebes äusserst zahlreiche Kernfragmente erkennen. Die Umgebung ist ödematös und reichlich mit Rundzellen infiltrirt.

Eine bedeutend geringere Concentration der Säure- oder Alkalilösung, als die eben genannte, liefert keine von der Wirkung der Neutralsalze abweichende Erscheinung.

Die genannten Stoffe bilden eine natürliche Gruppe, deren Glieder von örtlichen Wirkungen nur Hyperämie und seröse Infiltration, niemals Abscesse zu erzeugen vermögen. Steigert man mit der Erhöhung der Concentration die Intensität dieser Einwirkung, so können sie Nekrosirung des Gewebes veranlassen. Aber auch dann fehlt die durch Bildung von Eiter angezeigte Reizwirkung. Höchstens weist die mikroskopische Untersuchung eine mässige Rundzelleninfiltration aus.

Diese Gruppe zerfällt somit in zwei Reihen von Stoffen:

1. Neutralsalze und ihnen ähnlich sich verhaltende organische Stoffe, welche nur durch ihr Wasseranziehungsvermögen in concentrirter Lösung eine vorübergehende Aetzwirkung auszuüben vermögen.

Wegen zu geringer Löslichkeit sind viele Salze und indifferente organische Stoffe, die hierher zu zählen sind, einer Aetzwirkung überhaupt nicht fähig, sie vermögen daher besten Falls von localen Wirkungen nur die seröse Infiltration zu erzeugen. Auch die oben mit-

getheilte Wirkung der sonst für ganz harmlos angesehenen Proteinstoffe findet in dieser einfachen Weise Erklärung.

Da die Stoffe diese Reihe am Orte der Application durch Blut und Lymphe rasch verdünnt, somit in ihrem Wasseranziehungsvermögen herabgesetzt, vermuthlich auch je nach Maassgabe der Diffusibilität fortgeschafft werden, so ist die geringe Nachhaltigkeit ihrer Wirkung verständlich.

Die zweite Reihe der hierher gehörenden Stoffe wird von den ätzenden Säuren und Basen gebildet. Sie ertödten schon in geringer Concentration die Gewebe, sind daher quantitativ an Wirksamkeit den Salzen ausserordentlich überlegen. Immerhin ist auch hier zu beachten, dass die an den Ort der Aetzung gebrachte Säure oder Base durch vorüberströmendes Blut oder Lymphe rasch verdünnt, neutralisirt und weggeschafft wird, dass sich somit ihre Wirkung im Wesentlichen auf die sofort erzeugten Zerstörungen beschränkt. Eine ausgesprochene Reizwirkung, zu der ein längeres Verweilen an dem Applicationsort in wirksamer Concentration nöthig ist, muss ihnen daher abgehen.

Dieser ersten Gruppe örtlich wirksamer Stoffe (Salze, einfach ätzende Säuren und Basen) steht eine zweite gegenüber, die durch die Fähigkeit, Eiterung zu erzeugen, ausgezeichnet ist.

Es sind dies einerseits die Hautreizmittel der älteren Pharmakologie vom Typus der Senföle, Terpene u. s. w., welche ihre hautreizende Wirkung zumeist ihrer Flüchtigkeit, somit der Fähigkeit, durch die Epidermis zu dringen, verdanken. [1]) Ferner aber eine Anzahl von nicht, oder doch nur bei hohen Temperaturen flüchtigen Stoffen, wie Digitoxin (Koppe, Kaufmann, Dubler), Sapotoxin (Kobert), Cardol, Crotonöl (Crotonolsäure) und andere, welche eine intensiv entzündungserregende Wirkung entfalten. Ihnen muss auch Silbernitrat (Leber, Dubler, Steinhaus) und kann vielleicht auch Kupfersulfat [2]) beigesellt werden, also Stoffe, die man sonst den Aetzgiften zuzählt, die aber wohl hierher gehören. Es wird durch weitere Untersuchungen sicherzustellen sein, ob nicht die anderen ätzenden Metallsalze hier ihren Platz zu finden haben. Für Quecksilber- und Antimonverbindungen ist die Fähigkeit, Eiterung zu erzeugen, durch Versuche (Leber, Dubler, Steinhaus), für die ersteren auch durch gelegentliche Erfahrungen bei den zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen subcutanen und intramusculären Injectionen festgestellt. Im Nachfolgenden will ich die hierhergehörigen Stoffe schlechtweg

1) In neuerer Zeit, unter antiseptischen Cautelen, versucht erwies sich auch Ammoniak als bedingungsweise Eiterung erregend (Grawitz und de Bary), Zweifach-Chlorschwefeläthyl dagegen als hierzu befähigt (Leber).

2) Leber fand, dass Kupferstaub selber energisch eiterungserregend wirkt.



Reizstoffe oder Reizgifte nennen, da die Bezeichnung Hautreizmittel nur für die flüchtigen Glieder dieser Gruppe zutreffen würde.

Näheres über die Wirkungsweise dieser Stoffe, über die ganze Stufenleiter der durch sie je nach der Intensität der Wirkungen erzeugten Veränderungen — Hyperämie, seröse Infiltration, Rundzelleninfiltration, Eiterbildung, Nekrose — beizubringen, erscheint nahezu überflüssig, da eine Anzahl der zu dieser Gruppe gehörigen Stoffe das Paradigma für die landläufige Darstellung der Entzündung geliefert und bei der Entscheidung der Frage, ob es eine aseptische Eiterung giebt, Ausschlag gegeben hat.

Nur das Verhältniss von Reiz- und Aetzwirkung in dem Wirkungsbilde dieser Stoffe bedarf einer kurzen Erörterung.

Die Beobachtung des mikroskopischen Bildes, das die durch solche Stoffe erzeugten Eiterungen und noch klarer die sogenannten eitrigen Infiltrate liefern, bietet Aufklärung einerseits für die wiederholt geführte Controverse, ob man es bei Versuchen, aseptische Eiterung zu erzeugen, mit Nekrose (Scheuerlen[1]), Klemperer[2]), Strauss[3]), Knapp[3]), Ruys[3])) oder Eiterung zu thun habe, andererseits für die durch eigens dahin gerichtete Versuche[4]) festgestellte Thatsache, dass je nach der eingeführten Menge bei gewissen hierher gehörenden Stoffen wirklich einmal (vorwiegend) Nekrose, ein andermal Eiterung eintritt, und zwar erscheint nach übereinstimmender Erfahrung (Dubler) die Nekrose als die maximale Wirkung, während die verschiedenen Grade der Entzündung als Folge einer minder heftigen Einwirkung, bedingt durch geringere Concentration, anzusehen sind.

Im mikroskopischen Bilde sind nämlich öfter beide Zustände, Nekrose und kleinzellige Infiltration, neben einander vorhanden. So fanden wir das subcutane Binde- und Fettgewebe innerhalb der Infiltrate, die durch Anethol und Cymol entstanden waren, zugweise, offenbar entsprechend dem Wege, den das ätherische Oel genommen, nekrosirt; die Gewebsbeschaffenheit bis auf einzelne streifenförmige Reste der Bindegewebszüge völlig verwischt, die betreffende Gewebspartie nicht färbbar. Innerhalb des nekrosirten Gewebes einzelne Rundzellen von ungleicher Grösse, meist mononucleär. Der Herd der Nekrose ist nun weiter von einer so dichten Rundzelleninfiltration umgeben, dass auch hier stellenweise von einer Gewebsstructur nichts zu sehen ist. Einzelne zurückgebliebene Bindegewebszüge erklären das makroskopisch noch zusammenhaltende Gefüge des Herdes. Die Rundzellen, die dicht an den nekrotischen Herd grenzen, zeigen verschiedene Stadien der Kernnekrose bis zum völligen Zerfall des Kernes in Chromatinreste. Weiter schliessen sich Rundzellen

1) Die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XXXII. 1885. S. 500—510.

2) Ueber die Beziehung d. Mikroorg. zur Eiterung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. X. 1885. S. 158—192.

3) Citirt nach Leber, l. c. 4) Dmochowski und Janowski, l. c.



an, die zu einem grossen Theile mehrkernig sind. Auffallend reichlich mit mehrkernigen Rundzellen infiltrirt erscheint namentlich das Fettgewebe. In der Hauptmasse der Rundzellen, welche das kleinzellige Infiltrat bilden, sind übrigens mononucleäre in gar nicht geringen Mengen vorhanden. Peripher vom Herde zeigt das Gewebe die Erscheinungen des Oedems und geringgradiger Rundzellenanhäufung.

Muss man in der Reihenfolge von Nekrose, Rundzelleninfiltration (Eiterung) und Oedem die verschiedenen und zwar abnehmenden Wirkungsgrade der Reizgifte erblicken, so ist es klar, dass je mehr sich die Einwirkung auf eine beschränkte Stelle concentrirt, desto mehr die intensivste Wirkung, die Nekrose, hervortritt, je mehr aber die betreffende Substanz die Fähigkeit besitzt, in die Umgebung zu dringen, was natürlich mit einer entsprechenden Verdünnung des Stoffes und Abschwächung seiner Wirkung zusammenfällt, desto auffallender die entzündlichen Erscheinungen, Rundzelleninfiltration, Eiterung und Oedem sich entwickeln.

Der verschiedene Grad der Verbreitungsfähigkeit muss demnach in dieser Beziehung von grosser Bedeutung sein, wie sich dies z. B. bei Verwendung einerseits des nicht flüchtigen Crotonöls, andererseits des flüchtigen Terpentinöls und anderer ätherischer Oele bestätigt zeigt; ersteres bewirkt unverdünnt Nekrose, Terpentinöl vorwiegend Eiterung. Dementsprechend tritt zwischen den Gruppen der nicht reizenden Aetzstoffe und den Reizgiften der Unterschied auch darin hervor, dass in der Umgebung der Schorfe und Aetzungen, welche von den Reizgiften erzeugt werden, nicht selten ausgebreitete Eiterung eintritt.

Gehen wir nunmehr zu den Allgemeinwirkungen der untersuchten Stoffe über, so ist es leicht, zwischen ihnen und den örtlichen Wirkungen einen Parallelismus zu erkennen.

Im Allgemeinen ist die Fähigkeit der Substanzen der I. Gruppe (Salze und einfach ätzend wirkende Stoffe), Leukocytose und Fieber zu erzeugen, eine geringe.

Die Leukocytenvermehrung betrug in 22 mit diesen Substanzen unternommenen Versuchen nur dreimal über 50 Proc., sonst immer, selbst bei Concentrationen, welche Aetzungen erzeugten, unter 50 Proc.; niemals dauerte diese Vermehrung über 24 Stunden an, war vielmehr meist schon früher beendigt.

Temperatursteigerung wurde blos in einem von diesen 22 Versuchen beobachtet, auch diese nur innerhalb eines Zeitraumes von einem Tage.

Dagegen zeigten die Substanzen der II. Gruppe, die echten Reizstoffe, einen unverkennbar bedeutenden Einfluss auf die Leukocytenvermehrung und die Temperatursteigerung.

Die Leukocytose betrug stets über 50 Proc., zumeist über 100 Proc.



und öfter noch viel mehr; die Dauer derselben überschritt 24 Stunden, häufig auch mehrere Tage. Bei einer Anzahl dieser Stoffe trat Temperatursteigerung ein und zwar bis zu der erheblichen Höhe von 1—1 $^{1}/_{2}$ ^{0} C. (in einem Falle 2 ^{0} C.) und war selbst durch mehrere Tage — drei bis vier — zu beobachten.

Es ist somit der Unterschied in der Einwirkung auf innere Zustände bei den beiden Gruppen von Substanzen ein sehr augenfälliger. Namentlich ist bei gewissen Reizgiften das Zusammenfallen von bedeutenderer Leukocytose sowie Temperatursteigerung mit der Fähigkeit, ausgebreitete Eiterung oder Eiterung und Nekrose hervorzurufen, sehr deutlich ausgeprägt, — ein Verhalten, das bezüglich der Leukocytose an Beobachtungen v. Limbeck's erinnert, der gerade bei zellreichen und mächtigen durch Infection bedingten Exsudaten die Leukocytose besonders hervortreten sah.

Neben der Höhe der Allgemeinerscheinungen nach Einführung der Reizgifte wäre auch auf die recht häufig zu beobachtende lange Dauer von Leukocytose und Fieber hinzuweisen. Es liegt nahe, sie ebenso wie Dauer und Intensität der örtlichen Erscheinungen als gleichwerthige Folgen der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der betreffenden Substanzen anzusehen. Letztere gehen nämlich zumeist nur sehr langsam in den Gewebssäften in Lösung. Hieraus resultirt einerseits die langdauernde und schon deshalb bedeutendere örtliche Reizwirkung, andererseits die nur allmählich erfolgende Aufnahme und das längere Verbleiben im Gesammtorganismus und somit das längere Andauern der Allgemeinerscheinungen.

Für das experimentelle Studium jener bacteriellen Erkrankungen, welche mit entzündlicher Localisation verlaufen, geht aus den vorstehenden Versuchen die nicht unwichtige Thatsache hervor, dass das Vermögen, Leukocytose zu erzeugen, eine sehr verbreitete, den Reizstoffen insgesammt, in geringerem Grade aber auch anderen, sonst für recht indifferent angesehenen Substanzen zukommt, dass ferner einzelnen Reizstoffen von sehr einfacher chemischer Zusammensetzung, z. B. Silbernitrat, Kupfersulfat, ebenso aber auch dem Pinen, Crotonöl und anderen die Fähigkeit, pyrogen zu wirken, in hohem Maasse eigen ist, dass somit die subcutane Application dieser Stoffe den Tage lang andauernden Symptomencomplex einer Infectionskrankheit — entzündliche Localisation, Leukocytose, Fieber — zu erzeugen vermag.

Die Wirkungsweise der Bacteriengifte, in denen wir in Erkrankungsfällen die Ursache des Auftretens dieser Symptome zu suchen genöthigt sind, hat somit nichts Specifisches. Vielleicht ist sie quantitativ jener der bekannten Reizgifte überlegen, qualitativ ist sie von ihr nicht verschieden.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität Christiania.

Ueber Polystichumsäuren.

Von

E. Poulsson.

Ueber die Chemie der Farnkräuter ist bis jetzt nicht viel bekannt. Nur über die Wurzel von Aspidium Filix mas und über das ätherische Extract derselben liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die sich wesentlich mit der bekannten Filixsäure beschäftigen, die von Bowman[1]) ebenfalls in Aspidium rigidum Sw. gefunden wurde.

Aus der Wurzel einer südafrikanischen Farnart, wahrscheinlich Aspidium athamanticum Kunze (Rhizoma Pannae seu Uncomocomo), die unter den Kaffernstämmen im Infus oder in Pulverform als Bandwurmmittel Verwendung findet, isolirte Kürsten[2]) die stickstofffreie krystallinische Pannasäure. Aus seiner Beschreibung geht unzweideutig hervor, dass die Filixsäure und die Pannasäure in chemischer Beziehung nahe verwandt sind.

Es schien mir daher von Interesse, zu untersuchen, ob noch mehrere Farnkräuter die gleichen oder ähnlichen Säuren enthalten.

Aeltere Autoren geben an, dass in Ermangelung der Filix mas die Wurzel der Filix femina als Anthelminticum benutzt werden kann. Ich untersuchte daher zunächst das Rhizom von Asplenium Filix femina Bernh., aber ohne befriedigende Ergebnisse. Es schien zwar eine in Wasser unlösliche, in Aether leicht lösliche Säure zu enthalten, die aber in so geringen Mengen vorhanden war, dass eine Reindarstellung sehr schwierig gewesen wäre.

Bessere Resultate lieferte die Untersuchung von Aspidium spinulosum Sw., einem stattlichen, in feuchten, schattigen Wäldern

---

1) Americ. Journ. Pharm. (III) 11. 388. Cit. nach Husemann u. Hilger, Pflanzenstoffe. II. Aufl. S. 325.

2) Arch. d. Pharmacie 1891. p. 258.

durch Europa weit verbreiteten Farn, der in Norwegen bis zu 71°
nördl. Breite üppig gedeiht.

Darstellung der Säuren von Polystichum spinulosum.

Nachdem durch Vorversuche ein reichlicher Säuregehalt nachgewiesen war, wurde von der Herbstpflanze ein grösserer Vorrath gesammelt.

Die zerschnittenen und getrockneten Wurzeln mit anhaftenden Wedelbasen wurden bei gewöhnlicher Temperatur mit Aether ausgezogen und nach Abdestilliren des grössten Theiles des Aethers ein fettreiches, dunkelgrünes Extract erhalten, das nach einigen Tagen eine krystallinische Ausscheidung zeigte. Versuche, diese durch Behandlung des dickflüssigen Extractes mit Alkalien zu gewinnen, scheiterten an der Bildung zäher Seifen. Wurde aber der ätherische Auszug, ohne Abdestilliren des Aethers, gleich mit Alkalien, am besten verdünnter Barytlösung, ausgeschüttelt, so fand die störende Seifenbildung nur selten statt, und die alkalische Flüssigkeit konnte von der grünen Aetherschicht leicht getrennt werden. Nach Entfernen des im Wasser noch gelösten Aethers mittelst Luftdurchsaugens (beim Erwärmen bräunte sich die Lösung), Abfiltriren des dabei ausgeschiedenen Fettes und Ansäuern der Flüssigkeit mit Salzsäure bildete sich ein voluminöser, hellbrauner, flockiger Niederschlag, der nach dem Trocknen in Aetheralkohol gelöst wurde. Beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels schieden sich dicke Krystallkrusten aus, die nach wiederholten Umkrystallisirungen aus Aetheralkohol hellgelbe glänzende, anscheinend sehr reine Krystallnadeln lieferten. Die Darstellung der gesuchten Säure schien somit sehr leicht zu sein, stiess aber bald auf Schwierigkeiten, denn trotz vielfachen Umkrystallisirens, Lösen der Krystalle in verdünnten Alkalien, Wiederausfällen durch Säuren und nachfolgenden weiteren Krystallisationen gelang es nicht, die Krystalle auf einen constanten Schmelzpunkt zu bringen.

Dieses Verhalten schien auf ein Gemisch hinzudeuten, eine Vermuthung, die schliesslich durch die Anwendung von Aceton als Lösungsmittel ihre Bestätigung fand.

Wurden die Krystalle im kochenden Aceton gelöst, so schieden sich bei geeigneter Concentration der Lösung schon nach 1/4 bis 1/2 Stunde schöne gelbe, seideglänzende, rosettenförmig zusammengewachsene Nadeln aus. Bald wurden aber zwischen den Nadeln kleine weisse Punkte bemerkbar, die im Laufe einiger Stunden Stecknadelkopfgrösse erreichten und sich unter dem Mikroskop oder bei Lupenvergrösserung aus kleinsten, schneeweissen Nadeln zusammen-

gesetzt zeigten. Zahlreiche fractionirte Krystallisationen führten zu keiner vollständigen Trennung der beiden Substanzen. Sobald die gelben Nadeln sich einigermaassen gut ausgebildet hatten, waren schon die weissen Kügelchen da und auch die letzten Reste der Laugen zeigten neben den Körnern noch Nadelbüscheln. Nachdem die verschiedensten Lösungsmittel, ohne zum Ziele zu führen, geprüft waren, wurde zuletzt in einem Gemisch von Methylalkohol (3 Theile) mit Chloroform (2 Theile) ein zweckmässiges Trennungsmittel gefunden. Beim vorsichtigen Behandeln des Krystallgemisches mit dieser Flüssigkeit lösten sich die Nadeln ziemlich schnell, während die Kügelchen erst nach einiger Zeit oder beim schwachen Erwärmen in Lösung gingen. Durch Combination dieses Verfahrens mit zahlreichen fractionirten Krystallisirungen gelang es, die beiden Substanzen vollständig rein und mit scharfem Schmelzpunkte darzustellen. Durch die vielen unvermeidlichen Verluste wurde die Ausbeute nur gering, sie betrug von jedem Körper nur einige Gramm.

Die zwei aus Polystichum spinulosum dargestellten Körper zeigen beide das Verhalten schwacher Säuren und dürften daher Polystichumsäuren genannt werden. Wie aus nachstehender Beschreibung und aus den Analysenzahlen erhellt, stehen sie einander sowohl in Bezug auf procentische Zusammensetzung wie auf sonstige Eigenschaften sehr nahe.

Die in gelben Nadeln erhaltene Säure oder die gelbe Polystichumsäure krystallisirt, wie schon öfters erwähnt, aus Alkohol oder besser aus heissem Aceton in schwefelgelben, feinen, seideglänzenden bis centimeterlangen Nadeln, die sich beim ungestörten Krystallisiren zu grossen, schönen Rosetten vereinigen. Im Mörser zerrieben stellt sie ein gelblich-weisses, nicht anhaftendes, geruch- und geschmackloses Pulver dar, das in Wasser unlöslich, in Chloroform, Aether und Benzol und nicht zu verdünnten Aetzalkalien sehr leicht, in kaltem Aethyl- und Methylalkohol nur wenig löslich ist. In kohlensauren Alkalien löst sich die Säure beim vorsichtigen Erwärmen unter Gasentwicklung. In Lösungen ist sie leicht unter Bräunung zersetzbar, nimmt beim Erhitzen auf 100°, ohne eine Gewichtsveränderung zu erleiden, eine lebhaft gelbe Farbe an und erblasst wieder beim Erkalten; stickstofffrei; Schmelzpunkt 123—123,2 (uncorrigirt).

Zwei Verbrennungen mit Kupferoxyd gaben folgende Resultate:

I. 0,2954 g Substanz gaben 0,6579 CO_2, entsprechend 0,1794 C = 60,73 Proc., und 0,1535 H_2O, entsprechend 0,0171 H = 5,79 Proc.

II. 0,1986 g Substanz gaben 0,4438 CO_2, entsprechend 0,1210 C = 60,93 Proc., und 0,1042 H_2O, entsprechend 0,0116 H = 5,84 Proc.

Durch Moleculargewichtsbestimmungen nach der Raoult'schen Gefriermethode mittelst des Beckmann'schen Apparates [1]) wurden folgende Werthe erhalten.

Benzolmenge	Substanz	Erniedrigung des Gefrierpunktes	Ber. Moleculargewicht
18,83	0,4148	0,251	430
—	0,8525	0,515	431
—	1,1285	0,664	442
—	1,6565	0,981	440

Die Analysenzahlen und die Ergebnisse der Moleculargewichtsbestimmungen führen zu der Formel $C_{22}H_{24}O_9$.

Ber. für $C_{22}H_{24}H_9$	Gef. Mittel	Ber. Mol.-Gew. für $C_{22}H_{24}O_9$	Gef. Mol.-Gewicht (Mittel)
C 61,11	60,84	432	436
H 5,55	5,81		

Die zweite, weisse Polystichumsäure krystallisirt aus Aceton in den oben beschriebenen morgensternförmigen weissen Körnern, die dem unbewaffneten Auge amorph, bei schwacher Vergrösserung aber aus kleinen Nadeln zusammengesetzt erscheinen; aus Chloroformmethylalkohol erhält man sie in farblosen Nadeln. Löslich, aber etwas schwerer, in den gleichen Lösungsmitteln wie die gelbe Säure; Schmilzt bei 150° (uncorrigirt) zu einer farblosen Flüssigkeit, die sich beim Erhitzen auf 210° nicht weiter ändert und nach dem Erkalten zu einer weissen Masse erstarrt, die wieder bei 150° schmilzt.

Zwei Verbrennungen mit Kupferoxyd ergaben:

I. 0,2012 g Substanz gaben 0,4469 CO_2, entsprechend 0,1219 C = 60,59 Proc., und 0,1097 H_2O, entsprechend 0,0122 H = 6,06 Proc.

II. 0,1792 g Substanz gaben 0,3995 CO_2, entsprechend 0,1089 C = 60,79 Proc., und 0,0987 H_2O, entsprechend 0,0109 H = 6,12 Proc.

Die Zahlen (für Moleculargewichtsbestimmungen fehlte mir, nach Ausführung einer Anzahl Thierversuche, das genügende Material) stimmen mit der Formel $C_{22}H_{26}O_9$ gut überein:

	I.	II.	Mittel	Ber. für $C_{22}H_{26}O_9$
C	60,59	60,79	60,69	60,83
H	6,06	6,12	6,09	5,99

1) Zeitschr. f. physikalische Chemie. Bd. II. 1888. S. 638.



Die weisse Säure scheint demnach in Molecül 2 H mehr als die gelbe zu enthalten. Sie dürfte eine „Dichydropolystichumsäure“ sein.

Die Polystichumsäuren schliessen sich, wie schon aus oben stehender Beschreibung ihrer Eigenschaften hervorgehen dürfte, den früher in den Farnkräutern gefundenen zwei Säuren, der Filixsäure und der Pannasäure, in chemischer Beziehung eng an. Diese Säuren sind alle stickstofffrei, ihre Löslichkeitsverhältnisse sind etwa die gleichen, und auch ihre procentische Zusammensetzung deutet, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, in ähnlicher Richtung.

	C	H	
Filicin	64,2	6,4	(Luck)
—	64,2	6,2	(Verf.)
Filixsäure	62,5	6,0	(Verf.)
Pannasäure	62,6	6,7	(Kürsten)
Polystichumsäure (gelb)	60,8	5,8	
Polystichumsäure (Dihydropolystichumsäure) (weiss)	60,7	6,0	

Unter die Componenten der Filixsäure und Pannasäure gehört, wie von verschiedenen Autoren (Luck, Daccomo, Kürsten) nachgewiesen, die Buttersäure oder Isobuttersäure. Sie ist ebenfalls in den Polystichumsäuren enthalten. Sie sind beide in concentrirter Schwefelsäure leicht löslich. Beim Erwärmen nehmen die Lösungen eine erst citrongelbe, dann dunkelrothe Farbe an und verbreiten dabei einen intensiven Buttersäuregeruch.

Die pharmakologischen Wirkungen der Polystichumsäuren.

Die Polystichumsäuren sind beide giftig. Ihre Wirkungen sind den bekannten Wirkungen der Filixsäure durchaus analog und sollen daher hier nur in grösster Kürze beschrieben werden.[1]) Die Polystichumsäuren rufen bei den Versuchsthieren (Fröschen und Kaninchen) eine centrale Lähmung hervor, die in der Regel von leichten Krämpfen begleitet ist und sich durch ihren Verlauf meistens deutlich als eine aufsteigende Rückenmarkslähmung kennzeichnet.

Wirkung an Fröschen. Nach der subcutanen Injection einer schwach alkalischen Lösung der Säuren in Natriumcarbonat werden die Thiere träge, bewegen sich ungern, und es macht sich eine motorische Schwäche bemerkbar, die sich nach und nach bis zur vollständigen Lähmung steigert. Erst wenn die Lähmung schon fast bis zur vollständigen Bewegungslosigkeit entwickelt ist, stellen sich

1) Ueber die Wirkungen der Pannasäure liegt, soweit mir bekannt, keine Publication vor. Mittheilungen darüber werden von Kürsten in Aussicht gestellt. Archiv d. Pharmacie. 1891. S. 264.



die spastischen Erscheinungen ein — entweder als klonische Krämpfe der Extremitäten oder als fibrilläre Muskelzuckungen. Das Gehirn scheint dabei unbeeinflusst zu bleiben. Die Frösche machen beim Umdrehen der Glocke compensirende Bewegungen und setzen, solange die Kräfte noch ausreichen, der Rückenlage den gewöhnlichen Widerstand entgegen. Der Tod tritt in der Regel unmittelbar nach einem Krampfanfall ein. Es scheint, als ob das Thier in diesem seine letzten Kräfte einbüsst. Die Muskeln und Nerven reagiren nach dem Tode dem Inductionsstrom gegenüber etwa wie im normalen Zustande. Das Herz schlägt gewöhnlich noch längere Zeit, nachdem sonst kein Lebenszeichen mehr vorhanden ist.

Die tödtliche Gabe ist für die beiden Froscharten die gleiche, etwa 2 mg Säure. Unter den beiden Säuren scheint beim Frosch kein nennenswerther Unterschied des Vergiftungsbildes oder der Giftigkeit vorhanden zu sein.

Als Beispiele des Verlaufs der Vergiftung mögen folgende Versuchsprotokolle angeführt werden.

Versuch I. Rana temporaria. Februar.

7 h. 18 m. 11,7 mg gelbe Polystichumsäure in den Bauchlymphsack injicirt.

7 h. 30 m. Leichte Lähmungserscheinungen, Sprünge weniger kräftig, als vor der Vergiftung.

7 h. 32 m. Liegt bewegungslos. Bei sensitivem Reiz fibrilläre Zuckungen der Skeletmuskeln.

7 h. 33 m. Wiederholte Anfälle von fibrillären Zuckungen der Waden- und Fussmuskeln.

7 h. 34 m. Klonische Krämpfe der Unterextremitäten.

7 h. 38 m. Krampfanfall und Tod.

7 h. 42 m. Herz blossgelegt. Ventrikel diastolisch erweitert, Systolen unvollständig, peristaltisch, 22 pro Minute.

7 h. 46 m. 12 Ventrikelcontractionen pro Minute.

8 h. 27 m. Herzstillstand eingetreten.

Versuch II. Rana esculenta. Februar.

6 h. 10 m. 4 mg weisse Polystichumsäure in den Bauchlymphsack injicirt.

6 h. 24 m. Schlaff. Die Lähmung scheint vorzugsweise die hinteren Extremitäten zu betreffen. Sprünge nicht mehr ausführbar.

6 h. 31 m. Jede willkürliche Bewegung aufgehoben.

6 h. 41 m. Bei Reiz wird ein leichter Anfall von ausgebreiteten fibrillären Zuckungen ausgelöst; gleich nachher Tod. Gefenstert. Ventrikelcontractionen gut ausgebildet, verlangsamt. 10 pro Minute.

Nach kleinen Gaben, z. B. 1 mg Säure, werden die Frösche matt

und träge; es stellt sich aber keine besonders hochgradige Lähmung ein, und die Erholung folgt nach 1—2 Stunden.

Wirkung an Kaninchen. Das Vergiftungsbild lässt sich in wenigen Worten beschreiben. Wie beim Frosch rufen die Säuren auch am Kaninchen eine motorische Lähmung hervor, die von Krämpfen begleitet ist. Die Krämpfe sind jedoch hier schwächer entwickelt, zeigen sich nur als schnelle Zuckungen der Extremitäten. Die Reflexerregbarkeit wird schon vom Anfang der Vergiftung an deutlich erhöht. Der Tod tritt durch Respirationsstillstand ein.

Die tödtliche Gabe war (es wurden nur 6 Versuche gemacht) bei intravenöser Injection 0,03—0,05 g pro Kilo Körpergewicht. Die weisse Säure schien etwas giftiger zu sein, als die gelbe. In qualitativer Beziehung war in der Wirkung der beiden Säuren ein Unterschied kaum zu bemerken.

Versuch III. Kaninchen, 2550 g schwer.

7 h. 7 m. Von einer 1 proc. schwach alkalischen Lösung der gelben Säure wurde in die Vena jugularis ext. 1 ccm = 10 mg Säure injicirt.

7 h. 12 m. Lebhafte Reflexe. Zuckt beim Berühren heftig zusammen. Ab und zu auch spontan einige kurzdauernde Muskelzuckungen.

7 h. 15 m. Injection von 10 mg Säure.
7 h. 22 m. " " 6,5 mg "
7 h. 26 m. " " 9 mg "
7 h. 32 m. " " 10 mg "

7 h. 39 m. Die ganze Zeit anfallsweise auftretende Dyspnoe mit heftigen Respirationsbewegungen und erhöhter Reflexerregbarkeit.

7 h. 40 m. 10 mg Säure. Anfangende Lähmung, Athmung oberflächlich. Krämpfe.

7 h. 47 m. 5 mg Säure. Zuckungen der Extremitäten. Tod. (Gesammtgabe 60 $\frac{1}{2}$ mg Säure.)

Die Zahl der in Polystichum spinulosum vorhandenen krystallisirbaren „filixsäureähnlichen" Substanzen ist mit den oben beschriebenen zwei Säuren vielleicht noch nicht erschöpft. Aus den nach Gewinnung der Polystichumsäuren zurückgebliebenen braunen Acetonmutterlaugen schied sich beim Stehen am kühlen Orte noch eine dritte Stubstanz in dicken, farblosen, glashellen Blättern oder flachen Prismen aus, die in Alkalien leicht löslich waren. Die Quantität war leider für eine genauere Untersuchung zu gering.

Aehnliche Säuren, wie die bisher gefundenen, werden sich wahrscheinlich noch in vielen anderen Farnkräutern nachweisen lassen. Aspidium angulare Kit, Aspidium aculentum Sw., Asple-

nium Filix femina Bernh. (vgl. S. 97), Allosurus crispus Bernh. (wird in Norwegen als giftig angesehen) und Struthiopteris germanica Willd. lieferten alle beim Ausziehen mit Aether oder Chloroform, Ausschütteln des grüngefärbten Auszuges mit Alkalien und Ansäuern der alkalischen Lösung flockige Niederschläge, deren Menge aber zu gering war, um zu einer weiteren Beurtheilung einzuladen.

Christiania, December 1894.

Nachtrag bei der Correctur.

Nachdem obenstehende Mittheilung schon in Druck gegangen war, erschien die Arbeit von Boehm[1]), in welcher gezeigt wird, dass die von Kürsten gefundene Pannasäure unwirksam ist. Aus dem Rhizoma Pannae konnte aber Boehm noch eine, mit der Pannasäure wahrscheinlich isomere, sehr wirksame Substanz darstellen, die von ihm vorläufig die „wirksame Pannasäure“ genannt wird und in ihren Wirkungen eine grosse Aehnlichkeit mit denen der Filixsäure zeigte.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 1.

IX.

Vergleichend-toxikologische Beobachtungen über die Wirkung des Hydrochinons.

Von

Prof. B. Danilewsky,
Charkow.

Das Hydrochinon $C^6H^4(HO)^2$ ein Dihydroxylbentol (eine Para-Verbindung) dem Pyrocatechin und dem Resorcin isomer, bietet in therapeutischer Hinsicht kein grosses Interesse. Die bis jetzt ausgeführten pharmakologischen Untersuchungen (Brieger, Beyer Gibbs und Hare u. A.) wurden fast ausschliesslich an Vertebraten angestellt. Bei meinen Untersuchungen an wirbellosen Thieren gelang es mir jedoch, einige Eigenthümlichkeiten seiner Wirkung zu bemerken, welche ein mehr allgemeines biologisches Interesse darbieten dürften.

Coelenterata. Das Hydrochinon wirkt selbst in schwachen Lösungen (1 : 100—200) sehr giftig auf Actinia, desgleichen auch auf die Polypen Alcyonium und Gorgonia; dieselben ziehen sich zusammen, schliessen sich, hören auf mechanische Reize zu reagiren auf. Durch Auswaschen in frischem Wassen lässt sich die normale Lebensthätigkeit nur dann wiederherstellen, wenn die volle Wirkung des Stoffes sich noch nicht entwickelt hat. Die anfängliche Zusammenziehung erscheint als Resultat einer chemischen Reizung, worauf unmittelbar paralysirende Wirkung dieser Substanz folgt.

Echinodermata. In vergiftetes Wasser gesetzte, nicht allzugrosse Seesterne beugen anfangs heftig ihre Strahlenden (Contractur), ihre Längsspalten schliessen sich; das Thier bleibt die ganze Zeit unbeweglich. Wäscht man sofort mit frischem Seewasser aus, so kehren die Thiere zur Norm zurück, die willkürlichen Bewegungen und die Reactionsfähigkeit kommen wieder zum Vorschein; lässt man sie jedoch 1—2 Stunden in dem vergifteten Wasser (1 : 1000—2000), so gelingt dies nicht mehr.

Vermes. Beobachtungen an Nephtys, Terebella u. a. zeigten dasselbe: einige Secunden nach Zusatz einer Hydrochinonlösung

(1:2000—3000) beginnt bereits heftige Unruhe, stetige Locomotion, sehr intensive Bewegung der Fühler; bei Terebella wickeln sich dieselben zu einem dichten Knäuel zusammen; der Körper contrahirt sich, indem er sich bald verkürzt, bald verlängert; man bemerkt krampfhafte Krümmung bald nach der einen, bald nach der anderen Seite. Bei Nephtys konnte man krampfhaftes Zusammenfahren des ganzen Körpers, Krümmung, häufige Auswärtsdrehung (prolapsus) des Schlundes beobachten. Die Erregbarkeit ist erhöht, schon eine leise Berührung ruft starke Reactionsbewegung hervor; in den folgenden 10—20 Minuten beobachtet man jedoch bereits eine Verminderung der Beweglichkeit, Parese; die Reactionsbewegungen werden immer schwächer und schwächer, bis sich nach 30—40 Minuten vollständige Bewegungslosigkeit entwickelt. Bringt man in solch' einem Zustande die Würmer in frisches Wasser, so gelingt es nur bisweilen, ihr normales Verhalten wiederherzustellen, und auch dann erst nach Verlauf von nicht weniger als 2—3 Stunden. Gewöhnlich jedoch gehen die Thiere unwiderruflich zu Grunde. Beginnt aber das Auswaschen bald, z. B. 5—10 Minuten nach dem Eintritt der Wirkung, so gelingt eine Restitutio ad integrum vollkommen.

Es ist eine sehr interessante Thatsache, dass das Hydrochinon auf vorher abgeschnittene isolirte Fühler von Terebella ebenso wirkt; man beobachtet nämlich zuerst eine Periode starker Unruhe, die Fühler wickeln und schlingen sich heftig und rasch um einander; bald darauf folgt die Lähmung und vollkommene Reactionslosigkeit.

Arthropoda. Unter diesen untersuchte ich das Verhalten von Garnelekrebsen und Mytis. An diesen Thieren lässt sich am besten die erste Periode der Wirkung des Hydrochinons und zwar die „Unruhe“ und eine sehr bedeutende Erhöhung der „reflectorischen“ Erregbarkeit beobachten.

In vergiftetes Wasser (1:1500—2000) gebrachte kleine Krebse zeigen schon nach Verlauf von kaum ½—1 Minute grosse Unruhe (Zuckungen, krampfhafte Sprünge), welche mit der Zeit immer mehr zunimmt. Die Reactionsbewegungen zeigen selbst nach schwacher Reizung deutliche Erhöhung und nehmen einen krampfhaften Charakter an; nicht allein die Berührung des Thieres selbst, sondern das Anschlagen an das Gefäss oder auf den Tisch ruft sofort heftiges Aufzucken des Krebses oder krampfhaftes Aufspringen, oder selbst eine ganze Reihe solcher Sprünge hervor.[1]) Die Bewegungen sind

1) Niemals gelang es mir bei der Wirkung anderer Gifte eine so auffallende Erhöhung der „Reflexbewegungen“ zu beobachten, obgleich ich vergleichend-toxikologische Untersuchungen mit einer grossen Zahl von Substanzen angestellt



krampfhaft, die Locomotion unregelmässig, es lässt sich eine deutliche Störung der Coordination der locomotorischen Bewegungen bemerken. Nach 10—15 Minuten treten paretische Erscheinungen auf; die willkürlichen und reflectorischen Bewegungen werden immer schwächer und schwächer; die Thiere liegen auf der Seite; hin und wieder bemerkt man Aufzucken der Füsse und bei jedem Stoss ein rasches krampfhaftes Aufzucken des ganzen Körpers. Im Inneren des Körpers (bei Garnele) bemerkt man eine scharf ausgeprägte Farbenveränderung: normal erscheint die innere Körpermasse fast durchsichtig und farblos (von leicht gelblicher Färbung); nach der Vergiftung wird dieselbe intensiv weiss, undurchsichtig, gleichsam als ob darin eine Gerinnung der Eiweisskörper eingetreten wäre. Endlich tritt vollständige Lähmung ein, und auch die Athembewegungen der Füsschen sistiren. Durch zeitiges Auswaschen mit frischem Seewasser gelang es mir einige Male, selbst Krebschen, die bereits gelähmt waren, wiederherzustellen, obgleich auch in diesen Fällen eine erhöhte „reflectorische" Erregbarkeit ganz deutlich noch einige Stunden später zu bemerken war. Eine Wiederherstellung bis zur Norm gelingt übrigens nur in den Fällen, in denen die Krebschen in dem vergifteten Wasser (etwa 1 : 1000) nicht länger als 15—20 Minuten verweilten; anderenfalls wird der Erfolg der Auswaschung äusserst zweifelhaft.

Mollusca. Beobachtungen wurden an Pecten, Patella, Pleurobranchus angestellt. Auch auf diese Thiere wirkt das Hydrochinon vor Allem erregend (1 : 1500—2000) und erhöht die „reflectorische" Erregbarkeit. Pleurobranchus wickelt sich sofort zu einer Kugel zusammen; der Fuss der Patella zieht sich stark zusammen, besonders bei Berührung derselben; Pecten schliesst sich von Anfang an ein, öffnet sich aber bald darauf und schliesst sich wieder krampfhaft einige Male nach einander.

Durch Auswaschen kann man die Thiere noch retten, wenn man dies bald nach Beginn der Vergiftung ausführt; dauert dieselbe jedoch 1—1½ Stunden an, so ist der Tod unvermeidlich.

Versuche an Cyone und Cynthia (Ascidia) lieferten analoge Resultate, sowie auch solche an Embryonen von Sepia.

In ein Gefäss mit vergiftetem Wasser (1 : 2000—2500) brachte

---

habe (Strychnin, Atropin, Alloxan, Coffein, Nicotin, Aconitin, Coniin, Morphin, Veratrin, Resorcin u. a.). Aehnliche stark erhöhte Reflexerregbarkeit beobachtete ich bei Fröschen, welchen das Pyrogallol einverleibt wurde (siehe meinen Aufsatz: „Ueber die physiologische Wirkung des Pyrogallols auf den thierischen Organismus". Russkaja Medicina. 1885. No. 13 u. 14. Russisch).



ich soeben abgeschnittene Fühler von Octopus. Sofort zeigte sich heftige Unruhe, Bewegung; ein Fühler begann an der Wand des Gefässes aus dem Wasser herauszukriechen; mit einiger Mühe schob ich denselben zurück ins Wasser, er kroch aber wieder hinauf, und dies wiederholte sich einige Male. Solch' eine Erscheinung habe ich niemals bei meinen zahlreichen vergleichend-toxikologischen Versuchen mit anderen Stoffen an demselben Object beobachtet. Offenbar wirkt das Hydrochinon als ein starkes chemisches Reizmittel. Nach Verlauf von 1—1 $^1/_2$ Stunden waren die Fühler noch von bräunlich-rother Färbung, die Saugapparate arbeiteten noch ziemlich gut, die Bewegungen jedoch hörten auf; noch reagirte der Fühler auf mechanische Reize, jedoch immer schwächer und schwächer, während die Controlfühler in reinem Wasser noch mit heftigen Bewegungen antworteten.

Vertebrata (niedere). Amphioxus geräth unter Einwirkung des Hydrochinons anfangs in heftige Unruhe, die willkürlichen Bewegungen sind stärker, häufiger; ebenso die „reflectorischen"; deutlich ist die Erhöhung der „reflectorischen" Erregbarkeit. Nach 15 bis 20 Minuten bereits bemerkt man gewöhnlich leichte krampfhafte Zuckungen des Körpers, sowohl „willkürliche" als auch „reflectorische". Sie treten gleichsam periodisch auf. Darauf folgt eine Periode der Parese und nach $^3/_4$—1 Stunde vollständige Lähmung, welche durch Auswaschen nicht mehr beseitigt wird. Wäscht man jedoch aus, bevor vollständige Lähmung eintritt, so gelingt es bisweilen, das Thier zu retten.

Ein ähnliches Bild der Vergiftung bietet auch Syngnathus (Seenadel). Bei letzterem ist die krampfhafte Locomotion — heftige Sprünge und Biegungen des Körpers — bedeutend stärker ausgeprägt als beim Amphioxus; nach jedem Sprunge fällt das Thierchen rücklings auf den Boden des Gefässes wie gelähmt.

Fügt man zu dem oben Angeführten hinzu, dass nach meinen Versuchen das Hydrochinon selbst in verhältnissmässig schwacher Concentration Amöben, Monaden, höhere Infusorien vollkommen lähmt, so wird es klar, dass dieser Körper eines der starken protoplasmatischen Gifte ist.

Beiläufig sei bemerkt, dass das isomere Resorcin (Metaverbindung) in analoger Weise, jedoch bedeutend schwächer, wirkt.

X.

Aus der bacter. Abtheilung des Laboratorium der med. Klinik zu Strassburg i. E.

Experimenteller Beitrag zur Frage der Mischinfection bei Cholera asiatica.

Von

Dr. E. Levy, Privatdocent. und Dr. Thomas, ehem. Assistenzarzt der med. Klinik.

Die Frage der Mischinfection hat besonders in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher in hohem Maasse auf sich gezogen. Anfangs verstand man unter dem Begriff der Mischinfection eine gleichzeitige Infection verschiedener Species von Mikroorganismen. Es entstehen hierdurch entweder zwei Erkrankungen, die neben einander verlaufen, oder aber das eine Mikrobion erzeugt die Hauptaffection, während das andere die Complication in Scene setzt. Verhältnissmässig früh bereits haben aber einzelne Autoren, wie Héricourt, Roth, Nencki, betont, dass es ausserdem einheitliche Krankheitsbilder, acute Infectionen ohne Complicationen giebt, die nicht das Werk eines einzigen, des specifischen Mikroorganismus darstellen, sondern durch das Zusammenwirken verschiedener bedingt seien. Man erörtert diese Verhältnisse unseres Erachtens am zweckmässigsten am Beispiele des Tetanus. Durch Versuche von Vaillard und Rouget ist hier nämlich festgestellt, dass der Tetanusbacillus an sich und seine Sporen allein die Krankheit nicht hervorzurufen vermögen, dass sie in reinem Zustande von der Giftschicht, die ihnen in den Culturen bei Körpertemperatur immer anhafte, befreit, im Organismus sich überhaupt nicht vermehren, sondern unwirksam sind. Setzt man aber diesen ungiftigen Tetanuskeimen andere Bacterien zu, am besten solche, welche man in der Regel im Tetanuswundeiter trifft, so bekommen sie sofort wieder die Befähigung, ihr Gift zu bilden, Starrkrampf zu machen. Diese Bacterien, die gleichzeitig mit Sporen des Tetanus in die inficirte Wunde hineingelangen, sie üben eine „begünstigende“ Wirkung aus; sie ermöglichen dem Nicolaier'schen Bacillus das sonst unmögliche Wachsthum. Hat aber dieser sich vermehrt, hat er genügend Gift producirt, dann ist die Rolle der begünstigenden mit eingeführten Bacterien ausgespielt, der

jetzt folgende tetanische Process ist nur abhängig vom specifischen Bacterium. Eine eigentliche Mischinfection ist ja dieser Vorgang gewiss nicht zu nennen, und man würde deshalb gut thun, diesen Namen hierfür ganz und gar fallen zu lassen, denn es handelt sich ja im Grunde genommen nur um eine Symbiose verschiedener Mikroorganismen zu Gunsten eines einzigen, des specifischen.

Man hat nun diese Lehre auch auf die Frage der Entstehung und Verbreitung der Cholera asiatica auszudehnen versucht. Besonders Metschnikoff hat sich bemüht, nachzuweisen, dass der Bacterienflora des normalen Verdauungstractus eine grosse Bedeutung in der Aetiologie der Cholera beizumessen sei. Er züchtete aus Mageninhalt drei Mikroorganismen, eine Torula-, eine Sarcineart, ein der Coligruppe zugehöriges Stäbchen, die alle, Culturen von Commabacillen beigemengt, deren Wachsthum in günstiger Weise beeinflussten. Durch eine Reihe von Untersuchungen zeigte nun Metschnikoff, dass junge Kaninchen, solange sie noch an der Mutter tranken, experimentelle Cholera durch Infection vom Munde, Magen aus acquirirten. Die Krankheit ist bei den Thierchen aber mit viel grösserer Leichtigkeit zu erzeugen, wenn man mit dem Commabacillus noch die vorhin erwähnten drei begünstigenden Mikrobien einführt. Bacterien, die in entgegengesetztem Sinn, d. h. ungünstig auf die Entwicklung der Choleravibrionen einwirkten, hat Metschnikoff aus Eingeweiden verschiedener Thiere, besonders von Meerschweinchen gewonnen. Wegen dieser „hindernden" Lebewesen können sich die Vibrionen nach Infection per os, trotzdem sie die Magenbarrière zu überwinden vermögen, im Darme nicht in ausgiebiger Weise vermehren. Auf das Vorhandensein, resp. Nichtvorhandensein von begünstigenden oder behindernden Mikrobien gründet Metschnikoff die bald vorhandene, bald fehlende Empfänglichkeit des Menschen für Cholera asiatica. Er erklärt weiter von diesem Standpunkt aus die epidemiologischen Thatsachen, die mit der Theorie des Vibrio anscheinend in Widerspruch stehen, so besonders den Einfluss von Ort und Zeit, der ja bei der Entstehung der Choleraepidemien unbestreitbar ist.

Vor Metschnikoff hatte Nencki die Ansicht ausgesprochen, dass die Cholera der Ausdruck einer Mischinfection, und zwar einer richtigen Mischinfection sei. Drei von Blachstein in Choleraf̈äces gefundene Bacillen „Bac. caspicus a b c" müssen nach ihm mit dem Vibrio zusammenwirken, um eine Infection zu Stande zu bringen. Die Producte dieser Symbiose erzeugen die Cholera.

Seit Januar 1893, also geraume Zeit vor dem Erscheinen der Metschnikoff'schen Arbeit, waren wir damit beschäftigt, den Ein-

fluss gewisser Mischinfectionen auf die experimentelle Cholera, wie man sie im Laboratorium bei Kaninchen hervorrufen kann, zu studiren. Wir stellten unsere Untersuchungen mit Vibrionen an, die aus der Epidemie von Massaouah [1]) herrührten und die wir der Güte des Herrn Prof. Straus in Paris verdanken. Diese Massaouahcultur war zu jener Zeit für Kaninchen bei intravenöser Injection ausserordentlich pathogen. Eine Vierteldrahtöse des Condenswassers einer 12stündigen Agarcultur genügte, um ein Kaninchen unter profusen Diarrhöen mit Sicherheit zu tödten. Bei der Autopsie zeigte sich der Darm mit schwappenden reiswasserähnlichen Massen gefüllt, die den Vibrio in grossen Mengen enthielten. Die Oese fasste 7 mg Flüssigkeit. Für Bouillonculturen war als tödtliche Minimaldosis 0,36' ccm festgestellt worden. Meerschweinchen wurden durch intraperitoneale Injection von 0,2 ccm einer 24stündigen Bouilloncultur zu Falle gebracht. Wir begannen zunächst mit einem Gemisch von Coli com. und Massaouahvibrio. Unser Coli stammte von einem tödtlich verlaufenen Fall von Cholera nostras, der auf der Klinik zur Beobachtung kam und in der Dissertation von R. Dreyfus eingehende Würdigung fand. Derselbe zeichnete sich durch eine hochgradige Virulenz aus. Unsere Versuche, die ausschliesslich an Meerschweinchen mit intraperitonealer Infection ausgeführt wurden, ergaben keine irgendwie brauchbaren Resultate.

Wir beschlossen nunmehr, es mit einer Mischinfection mit Proteus Hauser zu versuchen. Aus zweierlei Gründen sahen wir uns hierzu veranlasst: wir wussten einmal aus einer früheren Arbeit des Einen von uns (Levy), dass der Proteus bei intravenöser Einführung auch bei Kaninchen einen blutigen Brechdurchfall hervorruft; und weiter war es uns bekannt, dass bei menschlicher Cholera bisweilen in den Stühlen sich auch das Hauser'sche Fäulnissbacterium vorfindet. Statt lebender Proteusbacterien zogen wir es vor, mit einem Eiweisspulver „Toxalbumin“ zu arbeiten, welches nach der Methode von Brieger und Fränkel aus einer stark giftigen Proteuscultur gewonnen war und einen Theil wenigstens der toxischen Stoffwechselproducte niedergerissen enthielt. Wir hatten so den Vortheil, immer mit gleichwerthigem Material zu operiren und vollständig unabhängig zu sein von dem Schwanken der Virulenz, das ja gerade beim Proteus sich in so störender Weise bemerkbar macht. Das Proteus-

1) Es ist uns wohl bekannt, dass in der letzten Zeit Zweifel aufgestiegen darüber, ob der Massaouahvibrio ein echter Cholerabacillus ist. Wir müssen jedoch mit Metschnikoff unbedingt daran festhalten, dass er im Thierexperiment genau dieselben Resultate, nur intensiver, entfaltet, als der legitime Koch'sche Vibrio.



pulver tödtete bei intravenöser Injection Kaninchen je nach ihrer Grösse in Dosen von 0,3—0,4 g. Anfangs hatten wir bei unseren Versuchen sehr mit dem Uebelstand zu kämpfen, dass durch die intravenöse Einverleibung des Proteuspulvers sehr leicht Lungeninfarcte entstanden. Später lernten wir dieselben durch feine Vertheilung, resp. Auflösung in grösseren Quantitäten Flüssigkeit, 6 ccm sterilisirten Wassers oder Bouillon, vermeiden. Vorher haben wir uns durch Controlthiere davon überzeugt, dass 6 ccm Bouillon oder sterilirten Wassers von den Kaninchen ohne Schaden intravenös ertragen werden. Aus unserer Versuchsreihe, die sich auf 51 Kaninchen erstreckt, glauben wir den Schluss ziehen zu dürfen, dass die tödtliche Minimaldosis von Massaouahvibrio für erwachsene Kaninchen bei gleichzeitiger Application von Stoffwechselproducten des Proteus vulgaris Hauser auf das 7—8fache heruntergedrückt werden kann. Während wir früher $^1/_4$ Oese Condenswasser der Agarcultar brauchten, um ein Kaninchen zu tödten, genügte uns in Mischinfection mit Proteuspulver in Mengen von 0,1—0,05 g bereits ein $^1/_{30}$ Oese. Wie der eine von uns (Thomas) bereits in einer früheren Arbeit betont hat, ist es nicht nöthig, beim Experimentiren mit Massaouahvibrionen an Kaninchen auf die verschiedene Grösse und das verschiedene Gewicht der Thiere Rücksicht zu nehmen.

Die experimentelle Cholera, wie man sie durch Massaouahculturen in Scene zu setzen vermag, wird also durch Proteus, resp. seine Stoffwechselproducte begünstigt. Ob diese begünstigende Einwirkung des Hauser'schen Fäulnissbacterium auch bei der Entstehung der Cholera des Menschen in Betracht kommt, lässt sich nicht beurtheilen; unmöglich ist es nicht. Ein Versuch, vom Magen aus mit Hülfe des Proteus Cholera beim Kaninchen zu erzeugen, ist erfolglos geblieben.

Literaturverzeichniss.

R. Dreyfus, Ueber die Schwankungen in der Virulenz des Bact. coli com. Inauguraldissertation. Strassburg 1894.
Héricourt, Les associations microbiennes. Rev. de médecine. VII. 1887.
E. Levy, Experimentelles und Klinisches über die Sepsinvergiftung und ihren Zusammenhang mit Bact. Proteus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm.
Metschnikoff, Sur l'immunité et la receptivité vis-a-vis du choléra intestinal. Annales de l'Institut Pasteur. 1894. No. 8.
Nencki, Ueber Mischculturen. Centralbl. für Bacter. 11. 1892. Einige Worte über Aetiologie, Prophylaxe und Therapie der Cholera. Gaz. lekarska 1893. No. 2. Refer. Centralbl. f. Bact. Bd. XIV. Nr. 23.
Roth, Ueber Mischinfectionen. Deutsche med. Wochenschr. 1886.
Thomas, Ueber die Erzeugung der Cholera von der Blutbahn aus und die prädisponirende Rolle des Alkohols. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII.
Vaillard et Rouget, Contribution a l'étude du tetanos. Annales Institut Pasteur. 1892. Nr. 6.

XI.

Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. R. v. Jaksch.

Beiträge zur Anatomie und Physiologie des Centralnervensystems.

Von

Doc. Dr. **Egmont Münzer** und Dr. **Hugo Wiener**, Assistent d. Klinik.

Erste Mittheilung.

Ueber die Ausschaltung des Lendenmarkgrau.

(Hierzu Taf. I u. II.)

Seitdem Ehrlich und Brieger[1]) den Weg gezeigt haben, auf dem es möglich ist, eine isolirte Nekrose der Zellen der grauen Substanz des Rückenmarkes hervorzurufen, ist derselbe wiederholt betreten worden behufs Studiums des Aufbaues des Centralnervensystems. Zunächst von diesen beiden Autoren selbst, dann von Singer[2]), Herter[3]), Spronck[4]), schliesslich von Singer und Münzer.[5])

Trotz dieser ziemlich reichen Literatur sind doch eine Reihe von Fragen offen geblieben, deren theilweise Lösung wir im Folgenden geben zu können hoffen.

Bekanntlich tritt beim Kaninchen nach $^1/_2$—1 stündiger Compression der Bauchaorta knapp unter dem Abgange der Nierenarterien eine dauernde sensible und motorische Lähmung der hinteren Extremitäten, der Blase und des Mastdarmes ein, welche in der Nekrose der Zellen der grauen Substanz des Lendenmarkes ihren Grund hat (Ehrlich und Brieger).

1) Ehrlich und Brieger, Ueber die Ausschaltung des Lendenmarkgrau. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. VII. 1884.

2) Singer, Ueber die Veränderungen des Rückenmarks nach zeitweiser Verschliessung der Bauchaorta. Kaiserliche Akademie der Wissenschaften in Wien. Bd. XCVI. 1887.

3) Herter, A study of experim. myelitis. The Journal of nervous and mental disease. New-York 1889.

4) Spronck, Over Ischaemie van het Ruggemerk 1886. Arch. de phys. norm et path. 1888.

5) Singer und Münzer, Beiträge zur Anatomie des Centralnervensystems. Akad. d. Wissenschaften in Wien. Denkschriften. Bd. LVII. 1890.

Zunächst war es die Frage nach dem Ablaufe dieser Nekrose, die uns beschäftigte. Die Ganglienzellen des Rückenmarkes haben eine so wohl charakterisirte Zellstructur, dass Veränderungen derselben sicherer als an anderen Zellarten festgestellt werden können, und thatsächlich ist ja auch, nachdem Nissl[1]) durch seine Zellfärbung diesbezüglich Anregung gegeben, eine ganze Literatur über die Veränderungen der Ganglienzellen bei chronischen Erkrankungsprocessen zu Stande gekommen; aber gerade die acute Nekrose der Ganglienzellen ist auffallend wenig berücksichtigt und erschien aus dem Grunde die Verfolgung dieses Vorganges nicht uninteressant.

Von jenen Autoren, die sich mit dem gleichen Gegenstande beschäftigten, wären allein Friedmann[2]) und Schaffer[3]) zu nennen, die die acuten „entzündlichen" Veränderungen in den Ganglienzellen des Centralnervensystems studirten, Veränderungen, die einen theilweise anderen Verlauf zeigen, als dies bei der durch einfache Anämie bedingten Nekrobiose der Ganglienzellen der Fall ist, wie solche durch den Stenson'schen Versuch erzeugt wird; wir kommen auf die Angaben dieser Autoren später noch zurück.

Was unsere eigenen Untersuchungen betrifft, so bedienten wir uns des Nissl'schen Verfahrens, dessen springender Punkt wohl in der Alkoholhärtung und nachfolgender Färbung mit Anilinfarbstoffen liegt. Wir verwendeten zur Färbung, ebenso wie Nissl, eine wässrige Methylenblaulösung und entfärbten in Anilinalkohol, wobei wir uns insofern eine geringe Abweichung gestatteten, als wir die Präparate zur Aufhellung auf dem Objectträger nur mit Origanumöl übergossen und sobald sie vollständig aufgehellt waren nach Abfliessen des Oels in dickem Canadabalsam einschlossen; wir erlaubten uns diese Abkürzung des Verfahrens, nachdem wir uns überzeugt hatten, dass auf diese Weise ebenso schöne Bilder erhalten werden, als durch die etwas umständliche Aufhellungs- und Einbettungsmethode Nissl's.

Bevor wir zur Mittheilung unserer eigenen Befunde übergehen, ist es nothwendig, einige Bemerkungen bezüglich der normalen Nervenzellstructur voranzuschicken. Untersucht man das Lendenmark eines Kaninchens nach Nissl's Angaben, so treten von allen Zellen der grauen Substanz jene der beiden lateralen Gruppen der Vorderhörner

1) Nissl nach Edinger, Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralorgane. 4. Aufl. 1893 u. Kahlden, Technik d. histol. Untersuchung. Jena 1892.

2) M. Friedmann, Ueber die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen bei acuter Myelitis. Neurol. Centralbl. 1891. Nr. 1.

3) O. Schaffer, Ueber die Veränderungen der Ganglienzellen des Rückenmarks. Neurol. Centralbl. 1891. Nr. 8.



am stärksten hervor, einmal durch ihre alle anderen Zellen übertreffende Grösse, dann aber durch die tiefblaue Farbe, welche dieselben angenommen haben. Dieser letztere Befund findet sofort seine Erklärung, sobald man, wie dies Nissl auch angiebt, mit Immersionslinse ans Detailstudium der Zellen herantritt. Es zeigt sich dann, dass diese Zellen dicht erfüllt sind von groben Granulis — sit venia verbo —, die den blauen Farbstoff aufgenommen haben, von Granulis, die bald mehr eine unregelmässige eckige, bald mehr eine längliche walzenförmige Form darbieten, meist nicht mit einander zusammenzuhängen und durch schmale ungefärbte Zellpartien von einander getrennt scheinen.

Die Zellen im medialen Antheile der Vorderhörner sind viel weniger dicht von solchen Granulis erfüllt, es bleibt viel ungefärbte Zellpartie zwischen den einzelnen gefärbten Partien, welch' letztere häufig durch ganz feine, blau gefärbte Fädchen oder Körnchen mit einander verbunden sind. In den kleinen Zellen der übrigen grauen Substanz (Hinterhorn) finden sich oft nur 2—3 deutlich blau gefärbte Granula, welche bald dem Kerne eng anliegen, bald nicht, dabei häufig ein fleckiges, wie gelöchertes Aussehen haben, während die übrige Zellsubstanz von feinen blaugefärbten Fädchen eingenommen erscheint.[1])

Am bequemsten und sichersten sind bei dieser Sachlage Veränderungen in der Structur der grossen Zellen der beiden lateralen Gruppen im Vorderhorne zu constatiren, und den Veränderungen dieser Zellen haben wir denn auch unsere Aufmerksamkeit vorzugsweise zugewendet.

Zunächst untersuchten wir das Rückenmark eines Thieres, welches wir sofort nach 1stündiger Compression der Bauchaorta tödteten, nachdem wir uns zuvor überzeugt hatten, dass das Thier die entsprechenden Lähmungserscheinungen darbietet. In diesem Falle zeigten die Ganglienzellen keinerlei sichtbare Veränderungen und waren von normalen Zellen nicht zu unterscheiden. Man sah in ihnen die charakteristischen Granula, die in den mehr länglich gestreckten Zellen (mediale Zellgruppe) von einem Pol gegen den anderen liefen, auf ihrem Wege durch den in der Mitte liegenden Kern unterbrochen, in anderen Zellen bald ohne besondere Anordnung die Zelle dicht erfüllten, bald wieder um den Kern etwas dichter angeordnet waren, an der Peripherie parallel den Zellgrenzen verliefen, also ganz das Bild normaler Zellstructur.

Wir untersuchten dann das Rückenmark von Thieren, die vier

1) Sarbó, Ueber die normale Structur der Ganglienzellen des Kaninchenrückenmarkes u. s. w. — Ung. Archiv f. Med. Bd. I. 1893. S. 264.



und fünf Stunden nach dem Beginne der Aortencompression getödtet worden waren. Es erschienen in einzelnen Zellen die Granula feinkörnig zerfallen, in der Mehrzahl der Zellen waren dieselben mehr netzartig mit einander verbunden; doch war dies nur wenig ausgesprochen und erschienen insbesonders die dicht granulirten Zellen des Vorderhorns normal.

Deutlich ausgesprochen waren die Veränderungen 6 Stunden nach dem Beginne der Aortencompression; wir fanden in einem Falle nach dieser Zeit die Chromatinsubstanz in den Zellen der lateralen Gruppen der Vorderhörner in Form eines sehr schönen Netz- oder Gitterwerkes, dessen Knotenpunkte offenbar den Granulis entsprachen (Fig. 1, Taf. I). Zwar werden schon normaler Weise in einzelnen Ganglienzellen derartige Netze gefunden, aber das Vorkommen dieser Formation bei so vielen, ja fast allen Vorderhornzellen des Lendenmarkes bedeutet einen, wie uns scheint, unstreitig pathologischen Befund. — Ausserdem waren ziemlich viele Zellen homogen blau gefärbt (chromophiler Zustand nach Nissl), zeigten sich an der Peripherie vielfach eingebuchtet — (wie angenagt), die Fortsätze ohne die charakteristischen Stäbchen; hie und da zeigte eine Zelle feinkörnigen Zerfall des Inhaltes, und schliesslich fanden sich noch einzelne normal granulirte Zellen.

Anders war der Befund in einem zweiten Falle, in welchem wir das Thier gleichfalls 6 Stunden nach 1 stündiger Aortencompression, vom Beginne der Compression gerechnet, tödteten, in welchem aber das Thier andauernde tonische Krämpfe in den hinteren Extremitäten zeigte. Hier boten die Vorderhornzellen des Rückenmarkes ein Bild dar, wie es in Figur 2 (Taf. I) dargestellt ist. Die Granula sind durchweg in viel feinere Körnchen zerfallen (molecülärer Zerfall nach Friedmann) und erstreckt sich dieser Zerfall zum Theil bis in das Anfangsstück der Fortsätze. Was die Fortsätze selbst betrifft, so treten sie im grossen Ganzen viel weniger hervor, als an normalen Rückenmarkpräparaten, und die in ihnen normaler Weise vorhandenen Stäbchen fehlen bald vollständig (haben sich nicht gefärbt), bald scheinen sie zusammengeflossen und durch schwach blaugefärbte Linien ersetzt.

Genau den gleichen Befund des molecülären Zerfalls der chromatischen Substanz sahen wir auch in den Ganglienzellen des Rückenmarkes eines Thieres, welches 7 Stunden nach dem Beginne des Versuches getödtet wurde und einfache schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten gezeigt hatte.

Wesentlich anders gestaltete sich nun das Bild in den späteren

Stunden. Die Ganglienzellen eines Thieres, das 8 Stunden nach Beginn der Aortencompression getödtet wurde, zeigten viel tiefergehende Veränderungen; viele der Zellen nahmen den Farbstoff nicht mehr entsprechend auf, einzelne zeigten einen feinkörnigen Zellinhalt, viele waren homogen gefärbt, zeigten ein glasiges Aussehen und waren am Rande wie eingebuchtet (geschrumpft). Dabei fanden sich um einzelne derartige Nervenzellen auffallend dunkelblau gefärbte Schollen (Fig. 3, Taf. I), deren Natur uns unklar ist (ausgestossener Zellinhalt?). Die restlichen Zellen schliesslich zeigten meist die Chromatinsubstanz in Form eines Netzwerkes, welches allerdings viel weniger deutlich hervortrat, als etwa an Zellen jenes Thieres, das nach 6 Stunden getödtet worden war.

Noch viel tiefgreifendere Veränderungen fanden sich schliesslich, wenn wir das Thier erst 12 Stunden nach Beginn der Aortencompression tödteten. Die Mehrzahl der Zellen im Inneren der grauen Substanz hatte fast keinen Farbstoff angenommen und war nur als Schatten erkennbar mit ganz schwach gefärbtem Inhalte, kenntlich vor Allem durch den Kern, der jetzt in toto schwach gefärbt und gegen die Norm kleiner erschien, während aus seinem Inneren das dunkel gefärbte Kernkörperchen, das im Gegensatze zum Kerne einen grösseren Eindruck machte, durchschimmerte.

An der Peripherie der Vorderhörner fanden sich um diese Zeit vielfach Zellen, welche noch Farbstoff angenommen; aber welche ausserordentliche Veränderung war mit denselben vorgegangen: fast alle waren homogen gefärbt, vielfach wie zerknittert; die Fortsätze erschienen wie hohle Schläuche, gleichmässig schwach blau gefärbt, ihre Grenzen uneben, knorrig, einzelne zeigten sich nur schwach diffus gefärbt und enthielten daneben noch eine Anzahl feinster Granula, also eine Combination homogener Entartung mit feinkörnigem Zerfalle, wie dies auch Friedmann beobachtet hat.

Tödtet man die Thiere in noch späterer Zeit, also etwa nach 24—48 Stunden, so sind nur wenige Ganglienzellen im Lendenmark überhaupt nachzuweisen; nur hie und da sieht man an der Peripherie eine Zelle im Zustande homogener Entartung, und endlich findet man auch vereinzelt Zellen mit normaler Granulirung, welche offenbar den schweren Eingriff überstanden haben. Schliesslich fanden wir noch nach 2 Tagen Zellen, welche ein Aussehen hatten, wie dies Figur 4 u. 5 (Taf. I) zeigt: Die Zellen nur gerade als Schatten ihrer ehemaligen Existenz nachzuweisen, mit noch ganz spärlichem, meist aus ganz feinen Körnchen bestehendem Inhalte und nur der Kern noch in einzelnen Zellen in der alten Form erhalten, in anderen diffus gefärbt,

mit grossem Kernkörperchen versehen. Auch fanden wir um diese Zeit einzelne Zellen, in denen die chromatische Substanz ein weitmaschiges Netzwerk, etwa vom Aussehen des Kerngerüstes in einem normalen Zellkern, darstellte, ein Bild, wie dies Friedmann bei den entzündlichen Veränderungen der Ganglienzellen des Rückenmarksvorderhorns vorzugsweise gesehen hat (l. c. Fig. 15), während er auffallender Weise gerade die von uns beschriebenen Formen an diesen Zellen nicht beobachten konnte.

Erwähnen wollen wir hier noch, dass wir auch versuchten, die Zellen mit anderen Farbstoffen — Eosin — zu tingiren; die Zellen nahmen aber in keinem Stadium ihres nekrobiotischen Processes Eosin auf und färbten sich überhaupt mit keinem Farbstoff, sobald 24 bis 48 Stunden nach der Aortencompression verflossen waren.

Ueberblicken wir die geschilderten Veränderungen, so charakterisirt sich die durch Anämie bedingte Nekrose der Ganglienzellen durch Netzbildung, moleculären Zerfall und homogene Umwandlung des Protoplasmas. Ob dabei alle drei Formen in der geschilderten Reihenfolge sich aus einander entwickeln und schrittweise Steigerungen des nekrobiotischen Processes darstellen, oder ob die Netzbildung einmal, moleculärer Zerfall und daran sich anschliessend homogene Umwandlung zwei Formen der Nekrobiose bedeuten, ja ob schliesslich nicht alle drei Veränderungen unabhängig von einander entstehen, müssen wir dahingestellt sein lassen.

Sobald nun die Ganglienzellen verschwunden sind, bietet die graue Substanz an nach Nissl behandelten Schnitten ein glasiges, mehr homogenes Aussehen dar, durchzogen von einem reichen Netze kleiner Arterien und Capillaren (Fig. 6, Taf. I), von welchen wir es unentschieden lassen wollen, ob dieselben nur infolge des Wegfalls des sonst hier vorhandenen Gewebes deutlicher hervortreten, oder ob es sich nicht um eine Dilatation der Gefässe (e vacuo) handelt. Freilich erscheint uns letztere Annahme als die wahrscheinlichere.

Lässt man die Thiere länger leben, also etwa 10—14 Tage nach erfolgter Aortencompression, so stellt sich eine Wucherung der Glia ein, welche nach den bekannten Anschauungen Weigert's als secundär aufgefasst werden muss. Das Gewebe erscheint wie kleinzellig infiltrirt und ist von Strängen gewucherten Stützgewebes durchzogen (Fig. 7, Taf. II.). Von einer Myelitis, wie sie Herter (l. c.) beobachtet haben will, ist also während des ganzen Processes nicht die Spur, wie dies schon Singer und Münzer in ihrer bereits citirten Arbeit betonten.

Ist die Aortencompression vollständig gelungen, so treten die

besprochenen Veränderungen im ganzen Bereiche der grauen Substanz des Lendenmarkes ein. Sie beginnen in der Höhe der 24. Rückenmarkswurzel, sind aber im Bereiche der eigentlichen Lendenanschwellung, entsprechend der 26. und 27. Wurzel, am stärksten ausgesprochen und scheinen nach unten hin auffallender Weise etwas abzunehmen.

Nicht immer gelingt es, die ganze graue Substanz der Lendenanschwellung zum Absterben zu bringen. Unter den 21 Versuchen, die wir ausführten, geschah es blos in 18 Fällen, dass die ganze graue Substanz zu Grunde ging, während in 3 Fällen ausser beiden Vorderhörnern nur noch ein Hinterhorn betroffen war. Wovon dieses verschiedene Verhalten abhängt, ob eine verschiedene Gefässversorgung oder eine verschiedene Resistenzfähigkeit der einzelnen Theile der grauen Substanz daran die Schuld trägt, wissen wir nicht. Sicher ist, dass man es nicht in der Hand hat, den Erfolg der Compression voraus zu bestimmen. Dennoch scheint es kein so seltenes Vorkommniss zu sein, dass blos ein Hinterhorn zu Grunde geht, die Zellen des anderen Hinterhorns sich erhalten, und wir haben sogar mit diesem Umstande bei Anstellung unserer Untersuchungen gerechnet. Thatsächlich trat dies auch, wie oben erwähnt, in 3 Fällen ein, und gerade diese Fälle setzten uns in die Lage, gewisse Fragen bezüglich des Aufbaues der Hinterstränge zu erledigen.

Gehen nach einstündiger Aortencompression die Zellen der grauen Substanz des Lendenmarks zu Grunde, so müssen selbstverständlich auch die aus diesen Zellen stammenden Fortsätze degenerativ zerfallen; dies ist ja das Grundgesetz der secundären Degeneration.[1]) (Wir stellen uns hiermit auch vollkommen auf den Standpunkt jener Autoren, welche eine Verfilzung der Zellfortsätze, aber keinen directen continuirlichen Zusammenhang derselben annehmen.)

Aber diese secundäre Degeneration läuft nicht so rasch ab, wie die Nekrose der Zellen selbst. Während die Ganglienzellen in der Zeit von 2 Tagen vollkommen zu Grunde gehen, erhalten sich zu der gleichen Zeit die Fortsätze der Zellen, die Nervenfasern, — soweit wenigstens unsere Methoden dies nachzuweisen gestatten — normal.[2])

1) Vergleiche diesbezüglich Goldscheider, Berliner klin. Wochenschrift. 1894. S. 421.

2) Zum Nachweise der secundären Degeneration bedienten wir uns der Marchi-Algeri'schen Methode, in der Weise, wie sie von Singer und Münzer präcisirt wurde. Erwähnen wollen wir hier nur, dass wir, um die störenden schwarzen Körner dabei wegzubringen, die Präparate vor der Müller-Osmiumbehandlung auszuwässern versuchten; dies ist jedoch, wie wir uns überzeugten, unstatthaft, da dann die Osmiumwirkung entweder ganz ausbleibt oder unvollkommen eintritt.



Erst 6 Tage nach der Abtrennung einer Nervenfaser von ihrer Ursprungszelle sind, wie Singer und Münzer zeigten, deutliche Zeichen der Degeneration in der abgetrennten Faser vorhanden, und erst am 7.—9. Tage ist dieser Theil in seiner ganzen Länge degenerativ zerfallen.

Wohin entsenden also die Zellen des Rückenmarkgraus ihre Fortsätze?

Hier liegen bereits eine Reihe von Angaben vor, von Ehrlich und Brieger, Singer, Singer und Münzer, die wir nur bestätigen können. Wir fanden zunächst im Lendenmark dicht um die Vorderhörner herum eine Reihe degenerirter Fasern, die also offenbar aus den Zellen der Vorderhörner stammen und die im weiteren Verlaufe nach aufwärts von den höher oben aus dem Rückenmarksgrau in den Vorder- und Seitenstrang eintretenden Fasern nach auswärts gedrängt werden und schliesslich ganz an die Peripherie zu liegen kommen, in ein Gebiet, welches vor der Kleinhirnseitenstrangbahn gelegen ist und ohne scharfe Grenze nach rückwärts in dieselbe übergeht. War die graue Substanz nicht in gleich starker Weise erkrankt, so war die Degeneration in dem der stärker erkrankten Seite entgegengesetzten Vorderstrange vielleicht stärker ausgesprochen, und wir sahen auch in einigen Präparaten im Lendenmarke einen starken Zug degenerirter Fasern aus der stärker erkrankten Seite in die vordere weisse Commissur ziehen und sich durch dieselbe hindurch in den entgegengesetzten Vorderstrang hinüber kreuzen, wodurch ersterer Befund seine Erklärung findet (Fig. 8, Taf. II). Auch in die Hinterstränge treten Fasern aus der grauen Substanz des Rückenmarkes ein. Während Ehrlich und Brieger, später Singer die Hinterstränge nach Aortencompression als intact ansahen, haben bereits Singer und Münzer gefunden, dass auch in den Hintersträngen nach Aortencompression degenerirte Fasern zu finden sind. Sie constatirten aber solche blos in 2 Fällen, während in einem Falle die Degeneration im Hinterstrange vermisst wurde, und da sie für das Fehlen derselben keinen stichhaltigen Grund fanden, konnten sie nur mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass aus der grauen Substanz Fasern in die Hinterstränge eintreten, und sagen diesbezüglich wörtlich (l. c.) S. 12: „Die Versuche mit anämischer Nekrose machen es fernerhin sehr wahrscheinlich, dass sich den Hintersträngen noch aus der grauen Substanz Fasern beimischen, welche vielleicht in der Gegend der hinteren Commissur der grauen Substanz in dieselben eintreten."

Wir konnten nun mit Sicherheit zunächst feststellen, dass in

Fällen, in welchen die Zellen der Hinterhörner zu Grunde gegangen waren, stets Degeneration in den entsprechenden Hintersträngen gefunden wurde. War nur ein Hinterhorn zu Grunde gegangen — und das war, wie schon erwähnt, bei drei Thieren der Fall —, so war Degeneration nur in dem einen, und zwar im gleichseitigen Hinterstrange vorhanden. Gehen in dem einen oder anderen Falle die Hinterhörner nicht zu Grunde, dann sind auch die entsprechenden Hinterstränge frei von jeder Degeneration, und wir können jetzt sogar die Sache umkehren und sagen: dann müssen die Hinterstränge von Degeneration frei sein, denn es sind vor Allem, wenn nicht ausschliesslich, die Zellen des Hinterhorns, welche ihre Fortsätze in den Hinterstrang der gleichen Seite entsenden. Auf Grund unserer Beobachtungen dürfte diese eben ausgesprochene Ansicht genügend begründet sein.

Diese Fasern, welche aus den Zellen des Hinterhornes stammen, liegen im Lendenmark ziemlich zerstreut über das Gebiet des Hinterstranges und treten längs der ganzen Peripherie des Hinterhornes in den Hinterstrang, allerdings in etwas dichterer Anordnung in der Gegend der hinteren Commissur (Fig. 8, Taf. II), sammeln sich dann bei ihrem weiteren Verlaufe nach aufwärts gegen die mediane Raphe hin (Fig. 9, Taf. II), kommen im Cervicalmarke ganz in den Goll'schen Strang zu liegen (Fig. 10, Taf. II) und sind bis hinauf in den Goll'schen Kern zu verfolgen. Wenn wir also nochmals zusammenfassen, können wir sagen: Aus den Zellen der Hinterhörner des Lendenmarkes treten Fasern in die Hinterstränge, und zwar nicht nur, wie Singer und Münzer als Vermuthung angaben, in der Gegend der grauen Commissur, sondern entlang des ganzen Hinterstrangs. Diese Fasern verlaufen ungekreuzt nach aufwärts und kommen dabei schliesslich in den Goll'schen Strang zu liegen. Es sind diese Fasern also als Fortsätze von Hinterhornzellen im Lendenmarke anzusehen und müssen in Analogie gebracht werden zu jenen Fasern, die wir nach dem gleichen Eingriffe in dem Vorder- und Seitenstrange degenerirt finden. Die Zellen des Hinterhorns, aus denen die eben besprochenen Fasern stammen, sind offenbar als Strangzellen des Hinterstranges im Sinne Ramon y Cayal's aufzufassen. Nach den Ergebnissen unserer Versuche scheint die Zahl jener Fasern, welche sich auf diesem Wege dem Hinterstrange beimengen, v. Lenhossék [1]) offenbar unterschätzt zu werden, denn er sagt diesbezüglich S. 134: „Ausser den sensiblen Fasern er-

1) Mich. v. Lenhossék, Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschung. Berlin, Fischer's medic. Buchhandlung 1893.

halten die Hinterstränge unzweifelhaft noch einen Zuwachs durch einige Nervenfasern, die ihren Ursprung in Zellen der Hinterhörner nehmen, doch sind diese gewiss sehr spärlich, und wir dürfen die Hinterstränge trotz des Nachweises solcher Fasern in der Hauptsache als Derivate der hinteren Wurzeln kennzeichnen."

Bevor wir dieses Capitel verlassen, möchten wir noch kurz eine für die Pathologie wichtige Frage streifen. Bekanntlich findet man bei der Tabes dorsualis, insbesondere, wenn der Process nicht zu weit vorgeschritten ist, die Hinterstränge nicht total atrophirt, sondern ein Gebiet ziemlich faserreich, welches Strümpell, der zuerst auf diese Thatsache aufmerksam machte, mit dem Namen „ventrales Hinterstrangfeld" bezeichnet hat. Diese Thatsache hat nun Redlich auf Grundlage der Angaben von Singer und Münzer zu deuten versucht und geglaubt, dass die bei Tabes erhaltenen Fasern jenen Fasern entsprechen, die nach Aortencompression im Hinterstrange zu Grunde gehen, dass also das Bild bei Tabes gleichsam das Negativ des Bildes nach Aortencompression wäre. Abgesehen nun davon, dass es, wie schon einer von uns (Münzer) an anderer Stelle [1]) hervorhob, nicht angeht, derartige Thatsachen von Kaninchen auf den Menschen ohne Weiteres zu übertragen, entspricht auch das thatsächliche Material nicht vollkommen dem beim Menschen beobachteten. Denn es fanden sich die nach Zugrundegehen der Hinterhornzellen im Hinterstrange degenerirenden Fasern über den ganzen Hinterstrang zerstreut und traten an der ganzen, äusseren Peripherie des Hinterstranges in denselben aus dem Hinterhorne ein. Ferner aber stellt sich auch der Verlauf dieser Fasern der Deutung, wie sie Redlich gegeben, entgegen. Die aus den Zellen der Hinterhörner des Lendenmarkes stammenden Fasern kommen bei ihrem weiteren Verlaufe nach aufwärts in den Goll'schen Strang zu liegen. Es müsste nothwendiger Weise, wenn die bei Tabes im Lendenmarke an der ventralen Kuppe der Hinterstränge erhaltenen Fasern das Analogon jener Fasern wären, erstere weiter nach aufwärts in den Goll-schen Strang rücken und daselbst ein Nervenfaserzug intact gefunden werden, falls man nicht die weitere Hypothese machen will, dass diese an und für sich intact bleibenden Fasern, indem sie durch das zu Grunde gehende Gebiet nach rückwärts ziehen müssen, von diesem förmlich erdrückt werden.

Schliesslich möchten wir nicht unerwähnt lassen, dass sich, durch Untersuchungen von Steinach und Wiener angeregt, unser Interesse

1) Münzer, Zur Lehre von der Tabes dorsualis. Prager medic. Wochenschrift 1894.



der schon wiederholt besprochenen Frage zuwandte, ob in den hinteren Wurzeln auch centrifugal degenerirende Fasern enthalten sind. Bekanntlich hat das Vorhandensein solcher Fasern zunächst Joseph behauptet, der angab, dass nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln zwischen Spinalganglien und Rückenmark in dem mit dem Spinalganglion zusammenhängenden Stücke eine Reihe von Fasern degenerirt sei, die durch das Ganglion hindurch weiter nach abwärts degenerirt verfolgt werden können. Singer und Münzer, die eine Nachprüfung dieses Satzes vornahmen und hierzu Wurzeldurchschneidungen und Aortencompressionen ausführten, konnten dies nicht bestätigen. Inzwischen hat diese Frage wieder an Interesse gewonnen durch Untersuchungen, die Steinach und einer von uns (Wiener) gemeinschaftlich vornahmen, und die durch Steinach[1]) vorläufig publicirt sind, Untersuchungen, durch welche diese beiden Autoren den Nachweis erbrachten, dass in den hinteren Wurzeln beim Frosche centrifugal leitende, motorische Fasern für den Darm und die Blase enthalten sind. Darf man nun diese Thatsache als allgemein gültig für die ganze Thierreihe ansehen — und es wäre doch höchst auffallend, wenn dies nur für den Frosch Gültigkeit haben sollte —, so müssten derartige centrifugal leitende Fasern auch in den hinteren Wurzeln des Kaninchens verlaufen, und wir sollten dieselben bei Zugrundegehen der Zellen der grauen Substanz infolge der hierdurch eintretenden Degeneration nachweisen können. Wie bereits erwähnt, haben Singer und Münzer die hinteren Wurzeln nach Aortencompression untersucht und keine Degeneration in denselben finden können. Trotzdem haben wir diese Untersuchung nochmals aufgenommen und in lückenlosen Serien die hinteren Wurzeln bei einigen Thieren durchmustert. In der That fanden wir nun eine, wenn auch geringe Zahl degenerirter Fasern in den hinteren Wurzeln. Dieser Befund kann auf dreierlei Art zu Stande gekommen sein. Zunächst musste die Möglichkeit ausgeschlossen werden, dass etwa bei der Aortencompression einzelne Spinalganglienzellen zu Grunde gegangen sind und diese Fasern infolge dessen in centripetaler Richtung degenerirt wären, also gleichwerthig wären den übrigen Fasern dieser Wurzel. Es haben zwar alle Autoren bis jetzt behauptet, dass die Spinalganglien bei der Aortencompression intact bleiben, da aber in den bisherigen Arbeiten auf die genauere Zellenstructur keine Rücksicht genommen scheint, haben wir in jedem Falle die Spinalganglien nach der Nissl'schen Methode untersucht, um

1) Steinach, Ueber die motorische Innervation des Darmtractus u. s. w. Prag. Lotos neue Folge. Bd. XIV.

auch hierin zu sicheren Schlüssen zu gelangen. Diesbezüglich können wir constatiren, dass sich die Spinalganglienzellen des Lendenmarkes von Thieren, bei welchen die Aortencompression ausgeführt worden war, den normalen vollkommen analog verhielten; d. h. wir fanden die Zellengranula, die hier viel feiner sind, als in den multipolaren Zellen des Rückenmarkes, schön, distinct gefärbt, meist concentrisch um den Kern galagert, in einzelnen Zellen schienen dabei die Granula um den Kern dichter angehäuft, dann kam eine Zone mit spärlicheren Granulis und an der Peripherie wieder eine dichtere Anordnung derselben.

Nun blieben nur zwei Möglichkeiten übrig. Entweder es handelte sich thatsächlich um jene, durch die Untersuchungen von Steinach und Wiener erwarteten centrifugal leitenden Fasern in den hinteren Wurzeln, oder es handelt sich um einen normalen Befund, um eine Degeneration, wie sie in jeder lebenden Nervenfaser normaler Weise vorkommt (S. Mayer). Vergleichung dieser Präparate (Marchi) mit solchen von normalen Thieren ergab, dass die Degeneration in den Präparaten, welche vollkommen gesunden Thieren entstammten, nicht so stark ausgesprochen ist. Wir erwähnen diesen Befund, ohne aber diese degenerirten Fasern in unseren Fällen als die erwarteten motorischen ansprechen zu können, da vor Allem ihre Zahl (in jeder Wurzel fanden wir etwa 3—4 Fasern degenerirt) uns doch viel zu gering erscheint, und — dieser Punkt erscheint uns besonders wichtig — in jenen Fällen, in welchen die graue Substanz auf beiden Seiten in verschiedener Intensität erkrankt war, in den hinteren Wurzeln beider Seiten gleich viele degenerirte Fasern gefunden wurden.

Die Ausfallserscheinungen, welche die Thiere nach der Aortencompression darbieten, sind abhängig von der Ausdehnung der Läsion der grauen Substanz sowohl in horizontaler, als auch in verticaler Richtung. Das constanteste Symptom ist totale oder partielle motorische und sensible Lähmung der hinteren Extremitäten. Fast ebenso constant ist eine Störung der Function der Blase und des Mastdarms. Gleich nach der Operation stellt sich eine complete Incontinentia urinae ein, die dann entweder durch die ganze Zeit bestehen bleibt, oder nach einigen Tagen einer Retentio urinae Platz macht, so dass die Blase jeden Tag durch Druck auf das Abdomen entleert werden muss.

In höchstem Grade merkwürdig ist das Verhalten der Sensibilität. Ehrlich und Brieger, dann Singer constatirten bereits, dass die hinteren Extremitäten der Thiere nach der Aortencompression an-



ästhetisch sind, ohne eine Erklärung dafür geben zu können. Singer sprach die Vermuthung aus, dass vielleicht die Sensibilität an die Intactheit der Vorderhornzellen gebunden ist, da bei einem seiner Thiere, bei dem die Sensibilität erhalten war, eine Anzahl von Vorderhornzellen intact gefunden wurden. Auch in dieser Beziehung haben unsere Untersuchungen einige Aufklärung gebracht. Bei einigen unserer Thiere war die Sensibilität, resp. die Schmerzempfindung — denn nur auf schmerzhafte Reize bekommt man beim Kaninchen Reaction — auf einer oder beiden hinteren Extremitäten erhalten. Als wir nun behufs Aufklärung der hier herrschenden Verhältnisse, uns an die Worte Gudden's haltend: „Zuerst also Anatomie und dann Physiologie, wenn aber zuerst Physiologie, dann nicht ohne Anatomie"[1]), den Grund für diese auffallende Thatsache in dem anatomischen Verhalten suchten, fanden wir auch die Lösung, denn es zeigte sich, dass in jenen Fällen, in welchen die Sensibilität auf der einen Seite erhalten war, auf der betreffenden Seite auch die Zellen des Hinterhornes nicht zu Grunde gegangen waren (Fig. 11, Taf. II). Wir können daher sagen, dass beim Kaninchen die Schmerzempfindung jeder Extremität an die Intactheit des gleichseitigen entsprechenden Hinterhornes gebunden ist, dass sie also durch Fasern geleitet wird, die aus den hinteren Wurzeln in die Hinterhörner eintreten und nicht direct durch die Hinterstränge nach aufwärts ziehen.[2])

Eine wesentliche Ergänzung erfahren diese Beobachtungen durch die Erfolge der Aortencompression bei Hunden. Wie Schiff (l. c. S. 102) angiebt, haben bereits Swammerdam und Stenson diese Versuche bei Hunden mit demselben Erfolge wie bei Kaninchen ausgeführt; ebenso hat Schiff bei Hunden nach Compression der Aorta abdominalis die gleichen Erscheinungen wie beim Kaninchen beobachtet, betont jedoch, dass die Lähmungserscheinungen nach diesem Eingriffe beim Hunde erst später, mitunter erst nach 10 Minuten eintreten. Dem gegenüber sei hervorgehoben, dass wir in fünf Fällen zum Theile retroperitoneal, zum Theile per laparotomiam bei Hunden die Aorta blossgelegt und dicht unter dem Abgange der Nierenarterien durch eine Stunde comprimirt haben, ohne weder während der Compression noch nachher die beim Kaninehen nach diesem Eingriffe beobachteten Lähmungserscheinungen zu erhalten, und sind wir ausser Stande, diese Differenz zwischen unseren Versuchsresul-

1) B. v. Gudden, Gesammelte und hinterlassene Abhandlungen. Bd. XXXI. (Ueber die Frage der Localisation der Functionen der Grosshirnrinde.)

2) Siehe diesbezüglich Schiff, Muskel- und Nervenphysiologie. 1858. S. 244.

taten und denen der anderen Autoren (Schiff) zu erklären. Dagegen gelang es Fredericq[1]) und Colson[2]) auf einem anderen Wege (durch Verschluss der Aorta thoracica von der Carotis aus) Anämie des Lendenmarks beim Hunde zu erzeugen, als deren Erfolg sie totale motorische und sensible Lähmung der hinteren Extremitäten der Thiere constatirten, Beobachtungen, die eine werthvolle Ergänzung der zweifellosen Erfolge der Aortencompression beim Kaninchen bieten; wir hoffen bald Gelegenheit zu haben, auf diese Versuche zurückzukommen. Wenn man auch das Ergebniss dieser Versuche nicht ohne Weiteres für die menschliche Pathologie verwerthen kann, wollen wir doch aufmerksam machen auf die relativ geringen Sensibilitätsstörungen des Menschen bei schweren Erkrankungen der Hinterstränge im Gegensatze zu den schweren Sensibilitätsstörungen bei Erkrankung der grauen Substanz, Erscheinungen, die, was vor Allem die schweren Empfindungsstörungen bei Erkrankung der grauen Substanz betrifft, in auffallender Uebereinstimmung stehen mit den an Thieren bei Nekrose der grauen Substanz zu beobachtenden.

Zum Schlusse ist es uns eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. v. Jaksch für die freundliche Unterstützung bei Ausführung dieser Untersuchungen unseren besten Dank auszusprechen.

Prag, 4. December 1894.

ANHANG.

Nach Fertigstellung der eben mitgetheilten Beobachtungen erschienen zwei Mittheilungen von Nissl, in denen er einmal seine Methode zum Theil modificirt (Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie. Juli 1894), andererseits wiederum betont, dass seine Methode vollkommen seinen Vorschriften entsprechend ausgeführt werden muss, soll dieselbe entsprechende Resultate geben (Neurologisches Centralblatt 1894). Dem zufolge haben wir während der Monate December 1894 und Januar 1895 noch einmal vier Versuche von Aortencompression bei Kaninchen ausgeführt und nun ganz genau

1) L. Fredericq, L'anémie expérimentale .... Travaux du Laboratoire. Tome III. 1889—1890. p. 5.

2) Colson, Recherches physiologiques sur l'occlusion de l'aorte thoracique. Ibidem. p. 111.

nach der Methylenblauseifenmethode Nissl's gearbeitet, mit folgenden Resultaten:

Wir untersuchten zunächst das Rückenmark eines Thieres 4 Stunden nach dem Beginn der Aortencompression und fanden ein ganz normales Aussehen der Zellen des Lendenmarkes; wir untersuchten dann in einem zweiten Falle 8 Stunden nach der 4stündigen Aortencompression (von Beginn derselben gerechnet) und fanden nun eine Zahl von Vorderhornzellen noch normal, eine grosse Zahl von Zellen aber war stark geschrumpft, in ihrer Contour vielfach gebuchtet, der Zellinhalt zum Theil netzförmiges Ineinanderfliessen zeigend; der Zellkern vielfach diffus gefärbt; eine und die andere Zelle homogen gefärbt. 12 Stunden nach dem Beginn der Aortencompression war in den Vorderhornzellen keine Spur der normalen Granulirung nachzuweisen; das Zellplasma schien mehr zusammengeflossen und zeigte in einzelnen Zellen Andeutung von Netzbildung; neben den Zellen vielfach die blauen Schollen, deren wir schon früher Erwähnung thaten (Taf. I, Fig. 3). Schliesslich untersuchten wir noch ein Rückenmark 24 Stunden nach der Aortencompression; die Zellen des Lendenmarkes färbten sich nun zum grössten Theile fast gar nicht mehr und waren nur kenntlich durch den meist diffus blau gefärbten Kern, zeigten also ein Bild wie etwa Figur 5 auf Tafel I.

Aus dem eben Mitgetheilten ersieht man wohl, dass durch die neuerliche Untersuchungsreihe unsere Eingangs bezüglich der Zelldegeneration mitgetheilten Resultate nicht nur nicht erschüttert, sondern im Gegentheil nur voll und ganz bestätigt erscheinen.

Prag, am 2. Februar 1895.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel I.)

Fig. 1. Vorderhornzelle aus dem Lendenmarke eines Kaninchens, 6 Stunden nach 1stündiger Aortencompression. — Chromatische Substanz in netzartiger Umwandlung.

Fig. 2. Vorderhornzelle aus dem Lendenmarke eines Kaninchens, 6 Stunden nach 1stündiger Aortencompression; hintere Extremitäten nicht schlaff gelähmt, sondern tonisch gestreckt. — Chromatische Substanz in molecularem Zerfalle.

Fig. 3. Vorderhornzelle aus dem Lendenmarke eines Kaninchens, 8 Stunden nach 1stündiger Aortencompression. — Homogene Entartung der chromatischen Substanz (chromophiler Zustand nach Nissl). Auffallend viele blaue Schollen um die Zellen.



Fig. 4 u. 5. Vorderhornzellen aus dem Lendenmarke eines Kaninchens, 2 Tage nach 1stündiger Aortencompression. In Figur 5 fällt auf die diffuse Färbung des Kerns, das grosse Kernkörperchen.

Fig. 6. Querschnitt durch das Lendenmark eines Kaninchens in der Höhe der 26. Wurzel, 2 Tage nach 1stündiger Aortencompression; nach Nissl. (Uebersichtsbild.)

(Tafel II.)

Fig. 7. Querschnitt durch das Lendenmark eines Kaninchens in der Höhe der 26. Wurzel, 13 Tage nach 1stündiger Aortencompression; nach Nissl. (Uebersichtsbild.)

Fig. 8. Querschnitt durch das Lendenmark eines Kaninchens in der Höhe der 25. Wurzel, 11 Tage nach 1stündiger Aortencompression; nach Marchi-Algeri. — Linker Hinterstrang frei von Degeneration.

Fig. 9. Querschnitt durch das untere Brustmark (20. Wurzel) desselben Thieres, wie Figur 8 (Marchi).

Fig. 10. Querschnitt durch das Halsmark (7. Wurzel) desselben Thieres, wie Figur 8 (Marchi).

Fig. 11. Querschnitt durch das Lendenmark desselben Kaninchens in der Höhe der 26. Wurzel, nach Nissl. Zellen des linken Hinterhorns erhalten.

XII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität von Michigan in Ann Arbor U. S. A.

Ueber die Wirkung des Sparteins.

Von

Arthur R. Cushny und S. A. Matthews.

Obwohl das Spartein, das Alkaloid des Besengginsters, schon seit 40 Jahren bekannt und wiederholt der pharmakologischen Untersuchung unterzogen worden ist, stehen doch in der Literatur so viele widersprechende Angaben darüber, dass es uns wünschenswerth erschien, es nochmals gründlich durchzuarbeiten.

Ausser zwei orientirenden Versuchen von Mitchell und Schroff sind keine mit reinem Spartein ausgeführte Versuche in der Literatur zu finden, bis Fick[1]) seine Arbeit aus dem pharmakologischen Institut zu Strassburg im Jahre 1873 veröffentlichte. Nach ihm soll das Spartein in seiner Wirkung dem Coniin sehr nahe stehen, was später von de Rymon[2]) im Allgemeinen bestätigt wurde, obschon dieser in einigen Einzelheiten von der Beschreibung von Fick abweicht. Im Jahre 1886 wurde die Aufmerksamkeit der praktischen Aerzte auf das Spartein gelenkt durch die Veröffentlichungen von Laborde und Legris[3]) und besonders die von Sée[4]), die es als einen Ersatz der Digitalis priesen. Diesen Publicationen folgte eine ganze Reihe von Arbeiten von Garand[5]), Griffé[6]), Langgaard[7]), Masius[8]),

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. I. S. 397.
2) Thèse. Paris 1880.
3) Archives de Physiologie norm. et path. 1886.
4) Comptes rend. de l'Académie des Sciences 1885.
5) Thèse. Paris 1886.
6) Thèse. Nancy 1886.
7) Therap. Monatsh. 1887.
8) Bull. de l'Académie Roy. de méd. de Belg. 1887.

Gluzinski[1]) und Pawlow[2]), von denen einige die Befunde von Laborde und Legris bestätigen, während andere ganz entgegengesetzte Ansichten aufrecht erhalten. Die Meinungen dieser Autoren über die pharmakologische Wirkung des Sparteins gehen aber nicht mehr aus einander, als die Meinungen der Kliniker über seinen therapeutischen Werth. Im Allgemeinen aber ist das Mittel ziemlich ausser Gebrauch gekommen, obschon man ihm noch hier und da eine digitalinartige Wirkung zuschreibt. Als wir unsere Untersuchungen schon begonnen hatten, erschien noch eine experimentelle Arbeit von Cerna[3]), der nochmals die digitalinähnlichen Erscheinungen bei Sparteinvergiftung hervorhebt.

Obschon das Hauptinteresse für das Spartein in der angeblichen Wirkung auf den Kreislauf liegt, haben wir es doch für nöthig gehalten, zuerst die allgemeine Wirkung des Mittels in einer Reihe von Versuchen an Fröschen, Kaninchen und Katzen festzustellen. Wir haben in allen Versuchen das auf seine Reinheit geprüfte schwefelsaure Salz angewandt.

Wirkung des Sparteins an Fröschen.

Unsere Versuche wurden an Wasserfröschen und Ochsenfröschen (R. pipiens) angestellt. Die Wirkung auf diese zwei Froscharten zeigte keine bemerkenswerthen Unterschiede. — Gleich nach der Injection von 3—5 mg Sparteinsulfat in die Bauchlymphsäcke fängt der Frosch an lebhaft umherzuspringen, was auf eine local reizende Wirkung des Salzes hindeutet. Dieser Aufregung folgt bald ein Stadium, in welchem der Frosch ungewöhnlich still sitzt, obschon er noch bei Kneifen wegspringt. Die Sprünge sind jedoch kurz, und das Thier scheint leicht zu ermüden. Bald hüpft es nicht mehr, sondern kriecht nur, und jetzt kann man eine deutliche Schwäche besonders in den Hinterbeinen constatiren, indem das Thier dieselben nur langsam und schwierig nachzieht.

Bei jeder Bewegung zeigt sich nun ein starkes Zittern der Muskeln, die das Thier nur unregelmässig und langsam zur vollen Contraction bringen kann. Der Frosch sitzt mit dem Kopfe etwas gesenkt, macht nur selten Bewegungen, solange er nicht gestört wird. Bald hört die Athmung auf, das Thier macht nur schwache Zuckungen, wenn man es auf den Rücken legt, und später hören diese auch

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXIV. 1889.
2) Diss. St. Petersburg 1888. Aus den therap. Monatsh. 1888. S. 517 citirt.
3) American Medico-surgical Bulletin 1894.

auf. Wenn man jetzt das Rückenmark mit dem unterbrochenen Strome reizt, werden die Beine wie beim normalen Frosche ausgestreckt, fallen aber bei fortgesetztem Reize nach 1—2 Secunden schlaff herab, während beim normalen Frosche die tetanische Contraction viele Secunden anhalten kann. Bald sind bei Rückenmarksreizung nur momentane Zuckungen zu erhalten, und die Beine sind dann ganz schlaff und bewegungslos. Bei wiederholtem kurzem Reizen des Rückenmarks werden die Beine drei-, viermal aufgeworfen, dann aber tritt keine Zuckung mehr ein, bis das Thier durch Ruhe sich erholt hat. Bei directer Muskelreizung kann dagegen noch die normale tetanische Contraction erzeugt werden.

Der Herzschlag ist schwach und verlangsamt.

Wenn das Thier jetzt vor dem Eintrocknen geschützt wird, so erholt es sich langsam, indem dieselben Erscheinungen in umgekehrter Reihenfolge auftreten. Der durch Bewegungen erzeugte Tremor zeigt sich besonders stark während der Erholung.

Waren 15—20 mg injicirt, so wurden dieselben Erscheinungen beobachtet; in vielen Fällen aber haben wir keine Bewegungen durch Rückenmarksreizung erzeugen können, während die Muskeln bei directem Reize sich noch normal contrahirten.

Versuch I. Rana esculenta, mittlerer Grösse.

3 h. 35 m. 5 mg Sparteinsulfat in wässriger Lösung in den Bauchlymphsack eingespritzt. Gleich darauf heftige Aufregung. Der Frosch hüpft umher und versucht aus dem Glase zu entfliehen.

3 h. 40 m. Das Thier sitzt ruhig. Athmung normal.

3 h. 45 m. Der Kopf ist etwas gegen den Tisch gesenkt. Einige schwache spontane Bewegungen. Kneifen verursacht nur sehr kurze ungeschickte Sprünge, und die Hinterbeine werden nur schwierig angezogen. Häufig kann man dabei einen deutlichen Tremor beobachten. Der Frosch athmet nur gelegentlich.

4 h. Keine Respiration. Das Thier erträgt die Rückenlage ohne Widerstreben. Wenn das Rückenmark gereizt wird, werden die Beine ausgestreckt, erschlaffen aber gleich wieder. Kneifen erzeugt Zuckung der Hinterbeine, die nicht vollständig angezogen werden können.

4 h. 20 m. Kneifen erzeugt noch eine Zuckung, die aber ausbleibt, wenn wiederholt gereizt wird.

4 h. 30 m. Kneifen erzeugt keine Bewegung mehr. Rückenmarksreizung wird von einer Zuckung gefolgt, die nach jeder Reizung schwächer wird und nach der vierten ausbleibt. Die Muskeln reagiren bei directer Reizung mit normalem Tetanus.

4 h. 45 m. Derselbe Zustand.

Am nächsten Morgen 9 h. Der Frosch erträgt nicht mehr die Rückenlage. Beim Kneifen hüpft er schwach, macht aber keine spontanen Be-

wegungen und scheint durch wiederholte Reizung leicht zu ermüden. Athmung normal.

5 h. Nachmittags. Derselbe Zustand.

Am nächsten Tage normal.

Diese Versuche scheinen eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen anzudeuten. Um dies sicherzustellen, führten wir wiederholt den bekannten Versuch aus, in welchem eine Ligatur um die Arteria iliaca des einen Beines angelegt wird. In diesen Versuchen fanden wir, dass die Muskeln des unterbundenen Beines bei Rückenmarksreizung noch normal reagirten, nachdem an dem nicht unterbundenen Beine schon eine sehr deutliche Wirkung des Giftes eingetreten war. Diese Versuche zeigten auch, dass die Wirkung auf die Nervenendigungen eine directe ist und nicht durch die von der Herzschwäche erzeugte Anämie verursacht wird. Wir fanden nämlich später, dass das Spartein eine starke Herabsetzung der Herzenergie bewirkt. Diese Befunde stimmen nicht mit denjenigen von anderen Forschern überein. Fick giebt zwar an, dass die Irritabilität der peripheren Nerven aufgehoben wird, schreibt aber die Lähmung einer centralen Wirkung zu. Er fand nämlich, dass bei Fröschen, deren eines Bein vor dem Gift geschützt wird, die nach Türck gemessenen Reflexe an den beiden Beinen gleichzeitig verschwanden. Auch soll nach ihm $1/2$ mg Strychnin keinen Tetanus bei sparteinvergifteten Fröschen erzeugen. De Rymon und Griffé leugnen vollständig irgend eine Wirkung auf die peripheren Nerven, während nach Griffé und Gluzinski die Muskeln direct angegriffen werden sollen, indem die Höhe der Contraction herabgesetzt und ihre Dauer verlängert wird. Cerna giebt vermehrte Reflexerregbarkeit und tetanische Convulsionen an; sein Präparat war aber offenbar kein reines, indem er das Sulfat als ein grünliches Salz beschreibt. Wir haben daher die Versuche von Fick mehrmals wiederholt und fanden, dass, während die Reflexe an dem unterbundenen Beine nicht stärker herabgesetzt wurden, als infolge des Ausschlusses der Circulation zu erwarten war, die des nicht unterbundenen Beines schnell an Stärke abnahmen und schliesslich vollständig erloschen.

Versuch II. Ochsenfrosch, mittlerer Grösse.

Der Nervus ischiadicus wurde auf einer Seite herauspräparirt und das ganze Bein mit Ausnahme dieses Nerven fest unterbunden. Die Reflexe wurden dann nach der Türck'schen Methode untersucht.

	Reflexzeit an dem unterbundenen Beine	Reflexzeit an dem nicht unterbundenen Beine
4 h. 45 m.	$2\,1/5$—5 Secunden	$1\,3/5$—$3\,3/5$ Secunden
4 h. 55 m.	3—5 „	$3\,3/5$—5 „



4 h. 56 m.	10 mg Sparteini sulf.	in den Bauchlymphsack ein-	
5 h. 14 m.	6	6	[gespritzt.
5 h. 18 m.	5 mg Sparteini sulf.		
5 h. 30 m.	6	6	

Das nicht unterbundene Bein reagirte um 5 h. 30 m. nur mit einer schwachen Zuckung, das unterbundene ganz normal. Beim Reizen des Rückenmarks antworteten die Muskeln des unterbundenen Beines mit normalem Tetanus, die des nicht unterbundenen mit einer einzigen Zuckung.

In wiederholten Fällen haben wir Gelegenheit gehabt, zu beobachten, wie starke Reizung des nicht unterbundenen Beines Bewegungen des unterbundenen verursachte, während die Muskeln des vergifteten Theiles unbewegt blieben.

Dies zeigt, dass weder die leitenden Nervenapparate, noch das Rückenmark gelähmt werden, sondern dass die Lähmung die Nervenendigungen betrifft. Dass die periphere Sensibilität nicht beeinflusst wird, zeigte auch de Rymon, der nach subcutaner Injection von 50 mg die Hautsensibilität unverändert fand.

Der von Fick angegebene Strychninversuch ist nicht ganz einwandsfrei, indem ½ mg Strychnin schon genügt, die von Poulsson beschriebene Lähmung des Rückenmarks sehr früh zu erzeugen. In einigen Versuchen, in denen wir 0,1 mg Strychnin Fröschen beibrachten, die schon deutliche Sparteinwirkung zeigten, fanden wir die Reflexerregbarkeit erhöht. Allein wegen der partiellen Lähmung der Nervenendigungen konnten wir keinen echten Strychnintetanus erzeugen, sondern nur kurze Zuckungen.

Es liegt daher kein Grund vor, das Centralnervensystem als Sitz der Wirkung anzusehen.

Um näher auf die Frage einzugehen, haben wir die Muskelreaction bei Sparteinvergiftung an Fröschen untersucht, und zwar mittelst der graphischen Methode. Hier fanden wir, dass bei directem Reize keine merkliche Veränderung der Muskelcurve stattfand. Nur in einigen Versuchen wurde die Contraction etwas verlängert. Bei directem tetanischem Reize antwortet der Muskel normaler Weise. Gluzinski und Griffé fanden, dass die Muskelcontraction etwas in die Länge gezogen wurde, schreiben aber dieser Wirkung nicht die allgemeine Lähmung zu. Nach Cerna soll die Muskelirritabilität durch minimale Sparteinmengen etwas vermehrt werden. Als wir nun den Nerven mit einzelnen Inductionsschlägen reizten, fanden wir, dass der Muskel 2—3mal normale Zuckungen ausführte, dass aber die Zuckungen bald an Stärke abnahmen und später vollständig aufhörten.

Wenn ein tetanischer Reiz an dem Nerven applicirt wurde, so stieg der Hebel normaler Weise, fiel aber gleich wieder, so dass die Curve mehr einer einzigen Zuckung, als einer tetanischen Contraction glich. Diese Erscheinung ist zweifellos der partiellen Lähmung der Nervenendigungen zuzuschreiben und kann durch minimale Mengen Curare erzeugt werden, wie wir uns davon überzeugt haben.

Unsere Befunde beim Frosche haben, kurz zusammengefasst, ergeben, dass die Lähmung von einer partiellen Unerregbarkeit der Endigungen der motorischen Nerven abhängig ist, und dass eine Wirkung auf das Centralnervensystem nicht constatirt werden konnte. Warum diese Lähmung so selten vollständig wird, sind wir nicht im Stande zu erklären.

Wirkung an Säugethieren.

Die allgemeine Wirkung bei Säugethieren haben wir hauptsächlich an Kaninchen untersucht. Unter 0,1 g per Kilogramm subcutan injicirt haben wir keine Wirkung constatiren können. Bei Dosen von etwa 0,25 fängt das Thier bald an ängstlich zu werden. Es hüpft herum und sucht aus dem Zimmer fortzukommen. Bald wird die Athmung etwas angestrengt, die Nasenflügel sind übernormal bewegt. Das Kaninchen sitzt still, und der Kopf sinkt langsam, bis die Nase auf dem Boden aufliegt, wird aber bei jedem Geräusch wieder gehoben. Häufig sieht man eine merkwürdige Bewegung nach rückwärts, die durch Stossen mit den Vorderbeinen ausgeführt wird, während die Hinterbeine daran unbetheiligt bleiben und anscheinend nicht mehr bewegt werden können. Später athmet das Thier langsamer und stossweise, indem die Inspiration unmittelbar von der Exspiration gefolgt wird und dann eine lange Pause vor der nächsten Einathmung eintritt. Bald kann der Kopf nicht mehr vom Boden gehoben werden, das Thier fällt auf die Seite; die Pupillen werden erweitert und reagiren nicht mehr auf Licht. Die Respiration wird noch langsamer, und die accessorischen Athemmuskeln sind in starker Bewegung; nach der Erschlaffung des Zwerchfells folgt eine langsame starke Contraction der Bauchmuskeln, um die Lungen vollständiger zu entleeren. Die Athmung wird immer schwächer und langsamer und steht endlich still, während das Herz noch einige Minuten weiter schlägt. Schwache Convulsionen kommen vor dem Tode vor, sind aber offenbar asphyktisch und nicht direct durch das Gift bedingt. Der Cornealreflex bleibt bis zum Stillstand der Athmung erhalten.

Bei Katzen sind die Erscheinungen denjenigen beim Kaninchen sehr ähnlich. Das Anfangsstadium von Unruhe und Aengstlichkeit



ist bei der Katze etwas mehr ausgeprägt, und gelegentlich haben wir Brechbewegungen beobachtet. Eigentliches Erbrechen fand bei unseren Versuchen nicht statt.

Versuch III. Kaninchen von etwa 1 kg Gewicht.

3 h. 35 m. 0,2 g schwefelsaures Spartein subcutan eingespritzt.

3 h. 45 m. Keine merklichen Vergiftungserscheinungen.

3 h. 50 m. Das Thier scheint etwas ängstlich; die Vorderbeine fangen an den Tisch entlang zu gleiten, werden aber immer wieder zurückgezogen. Gelegentlich macht das Thier Rückwärtsbewegungen. Der Kopf senkt sich immer mehr, wird aber bei jedem Geräusch wieder gehoben. 80 Athemzüge in der Minute.

4 h. — m. Der Kopf ist auf den Tisch gestützt, wird beim Kneifen gehoben, fällt aber gleich wieder herab. 62 Athemzüge in der Minute.

4 h. 5 m. 62 Athemzüge in der Minute. Die In- und Exspirationen sind sehr kurz, und dann folgt eine lange Pause, während welcher die Bauchmuskeln sich stark contrahiren. Beim Kneifen sträubt sich das Thier dagegen, scheint aber gleich zu ermüden und kann dann in die Rückenlage gebracht werden.

4 h. 10 m. Der Kopf wird nicht mehr beim Kneifen vom Tische gehoben. Die Athmung ist sehr schwach, 60 in der Minute. Grosse Dyspnoe, das Maul wird offengehalten; und die Nasenflügel sind in starker Bewegung.

4 h. 15. Das Thier liegt auf der Seite. Dyspnoe noch grösser. Die Athmungen sind kurze Zuckungen, denen eine Zusammenziehung der Bauchmuskeln folgt.

4 h. 19. Respiration 36 in der Minute. Die Bewegungen des Zwerchfells scheinen aufgehört zu haben, nur die Bauchmuskeln contrahiren sich noch rhythmisch.

4 h. 20 m. Die Respiration hat vollständig aufgehört.

4 h. 25 m. Das Herz schlägt noch ziemlich stark.

Unsere Erfahrungen über die allgemeine Wirkung bei Säugethieren bestätigen in allen Einzelheiten diejenigen der meisten Autoren. Fick schreibt dem Gifte eine schwache narkotische Wirkung zu, worin einige andere Beobachter ihm beistimmen; Griffé z. B. beschreibt bei einem Selbstversuche, wobei er 0,4 g Spartein zu sich nahm, etwas Eingenommenheit und Schwere des Kopfes. Diese Narkose ist aber sehr leicht, was sich darin zeigt, dass Kaninchen noch in dem letzten Stadium beim Reizen reagiren. Die Convulsionen, die gelegentlich im letzten Stadium auftreten, sind nach unserer Ansicht ausschliesslich der Asphyxie zuzuschreiben, indem sie vollständig in Versuchen ausblieben, in denen rechtzeitig künstliche Athmung eingeleitet wurde. Wir haben die Athmung und den Kreislauf bei Sparteinvergiftung besonders untersucht. Nach einigen Forschern wird die Athmung im Anfange etwas beschleunigt. Dies können

wir nicht bestätigen. Im Gegentheil wird die Athmung, sobald das Gift überhaupt eine Wirkung ausübt, etwas verlangsamt. Geichzeitig wird die Einathmung und besonders die Ausathmung kürzer, und es tritt eine Pause zwischen Aus- und Einathmung ein. Die Geschwindigkeit der Exspirationsbewegungen wird immer grösser, die gesammten Bewegungen aber erscheinen verkleinert, bis die Zwerchfellathmung vollständig aufhört, während die Brustathmung noch ein paar Minuten andauert oder eine eigenthümliche umgekehrte Athmungsart erscheint. Bei der letzteren wird die Luft in die Lungen nicht mehr durch Muskelcontraction eingesaugt und durch die Elasticität der Organe und der Thoraxwände ausgetrieben, sondern die Ausathmung wird durch eine active Contraction der Bauchmuskeln bewirkt, während die Einathmung durch die Schwere und Elasticität der Bauchorgane zu Stande gebracht wird. Diese Athmungsart wird ganz rhythmisch ausgeführt: gewöhnlich wird sie durch normale Athemzüge complicirt, kann aber gelegentlich allein das Leben für kurze Zeit erhalten. Der Wechsel des Athmungstypus ist ein gradueller, indem zwischen den normalen Athemzügen ein umgekehrter erscheint, oder nach mehreren umgekehrten ein normaler in der Pause eingesetzt wird.

Wenn die künstliche Respiration früh eingeleitet und lange genug unterhalten wird, so erscheint wieder die spontane Athmung, kann aber nach ein paar Athemzügen wieder aufhören, um dann nach künstlicher Athmung wiederzukehren.

Wir haben mehrere Versuche ausgeführt, worin die Zwerchfellbewegungen durch einen Kronecker'schen Zwerchfellhebel registrirt wurden. Der Nervus phrenicus wurde blossgelegt und durch den secundären Strom gereizt. Im Anfange contrahirte sich das Zwerchfell bei Phrenicusreizung in einem normalen Tetanus, der so lange dauert, wie der Strom durchgeleitet wird. Später aber hört die Zusammenziehung des Zwerchfells schon während der Reizung auf, und noch später reagirt das Zwerchfell bei tetanischer Reizung mit einer Contraction, die kaum länger dauert als eine Muskelzuckung. Um diese Zeit wurden die spontanen Athemzüge sehr kurz. Wenn der Phrenicus zwei mal kurz nach einander gereizt wird, so reagirt das Zwerchfell das erste Mal, bleibt aber das zweite Mal häufig bewegungslos. Später kann ein Vergiftungsgrad erreicht werden, bei welchem das Zwerchfell sich gar nicht mehr bei Phrenicusreizung zusammenzieht. Häufig reagiren die Muskeln der Beine noch mit einer Zuckung, wenn das Zwerchfell nicht mehr auf Phrenicusreizung antwortet. Wenn man aber den Hüftnerven wiederholt reizt, so bleiben die Zuckungen der Beinmusculatur schliesslich aus.

Die Lähmung der Respiration ist nach unserer Ansicht der Wirkung des Sparteins auf die peripheren Nervenendigungen zuzuschreiben. Die Endigungen des Phrenicus hören früher auf, den vom Athmungscentrum ausgehenden Reiz zu leiten, als die Endigungen der anderen Nerven, weil bei ihnen zu der Wirkung des Giftes die Ermüdung hinzukommt. Die Brust- und Bauchmuskeln können sich noch einige Male contrahiren, wenn das Zwerchfell nicht mehr vom Phrenicus in Bewegung gesetzt wird. So erscheinen auch gelegentlich schwache, stossweise erfolgende Bewegungen der Beine während der Asphyxie, weil die Nervenendigungen in einen Zustand versetzt sind, in welchem sie wohl einen einmaligen Impuls durchlassen, aber durch schnell folgende Impulse gleich ermüdet werden.

Als Ursache der Athemlähmung möchten wir daher eine eigenartige Wirkung auf die Nervenendigungen ansehen, wobei diese so geschwächt werden, dass sie Impulse von der für einen Tetanus nöthigen Geschwindigkeit nicht mehr durchlassen. Alle früheren Autoren schreiben den Tod der Lähmung des Respirationscentrums im verlängerten Marke zu, ohne dass sie Versuche mit Phrenicusreizung ausgeführt zu haben scheinen.

Wirkung des Sparteins auf den Kreislauf.

Am blossgelegten Froschherzen fanden wir, dass das Spartein sofort die Schläge verlangsamt. Während der Diastole scheint das Herz mehr Blut zu enthalten, als im normalen Zustande, und während der Systole schien es sich nicht vollständig zu entleeren. Das Herz scheint daher an Stärke, Rhythmus und Tonus eingebüsst zu haben. Beschleunigung der Pulsationen des Froschherzens haben wir selbst bei minimalen Gaben nie wahrnehmen können.

Versuch IV. Rana esculenta. Herz blossgelegt.

3 h. 20 m. bis 3 h. 40 m. 45—46 Schläge in der Minute.

3 h. 40 m. 2 mg schwefelsaures Spartein in den Rückenlymphsack injicirt. Das Herz schlägt 46mal in der Minute.

3 h. 44 m. 32 Herzschläge in der Minute.

3 h. 50 m. Herz schlägt 26mal in der Minute. Der Ventrikel scheint während der Diastole sich mehr auszudehnen, als im normalen Zustande, und entleert sich nicht mehr vollständig während der Systole, wie an der dunklen Färbung desselben zu erkennen ist.

4 h. 2 m. 24 Herzschläge in der Minute.

4 h. 12 m. 22 Herzschläge in der Minute.

4 h. 22 m. 22 Herzschläge in der Minute.

4 h. 23 m. 0,1 mg Atropin auf das Herz aufgeträufelt.

4 h. 25 m. 22 Herzschläge in der Minute.
4 h. 30 m. 22 Herzschläge in der Minute.

Um genauer die Wirkung am Froschherzen prüfen zu können, haben wir einige Versuche mit dem bekannten Williams'schen Apparate ausgeführt, wobei wir die gleichen Erscheinungen beobachteten. Die Herzschläge wurden an Zahl und Stärke herabgesetzt, und das Herz erweiterte sich während der Diastole übernormal. Durch Atropin werden die Erscheinungen in keiner Weise geändert, so dass die Wirkung direct das Herz betrifft und nicht durch die von den extracardialen Nerven abhängigen Vorrichtungen vermittelt wird.

Unsere Versuche stimmen mit denjenigen von Fick, de Rymon, Garand und Griffé überein, während Gluzinski im Anfange der Wirkung kleiner Mengen die Herzschläge etwas verstärkt fand, und Langgaard „ausgiebigere und energischere Contractionen" angiebt. Laborde und Legris behaupteten, dass die Contractionen im Anfange schneller und stärker seien. Nach Cerna soll das Froschherz erst etwas beschleunigt, später verlangsamt und verstärkt werden.

Eine allgemein anerkannte Wirkung des Sparteins ist die Lähmung der hemmenden Fasern des Vagus. Nach Fick soll diese lähmende Wirkung derjenigen des Atropin näher stehen, als derjenigen der Nicotingruppe. Die Lähmung der hemmenden Vagusfasern haben wir constatiren können. Weiter konnten wir wegen Mangels an einem reinen Muscarinpräparate die Sache nicht untersuchen.

Diese Vaguslähmung könnte gelegentlich eine Beschleunigung und eine Zunahme der Stärke und des Tonus des Herzens bewirken, was die Befunde von Gluzinski u. A. erklären würde. Indessen besitzt der Vagus beim Frosche in der Regel keinen Tonus, und seine Lähmung verursacht darum keine vermehrte Activität des Herzens.

Was die Wirkung des Sparteins auf den Kreislauf der Säugethiere betrifft, so gehen darüber die Ansichten der Autoren sehr weit aus einander. Nach Fick soll der Vagus auch bei ihnen gelähmt werden, worin die meisten späteren Autoren ihm beistimmen, während Laborde und Legris diese Wirkung leugnen. De Rymon fand das Herz im Anfange beschleunigt, später etwas verlangsamt. Laborde und Legris beobachteten eine Herabsetzung der Pulszahl, eine Zunahme der Stärke und eine „Regulirung" des Herzens durch directe Wirkung auf dasselbe. Der Blutdruck blieb unverändert. Nach Garand sollen die Pulszahl und der Blutdruck erhöht werden, während die Pulsgrösse vermindert wird. Nach kleinen Dosen fand Gluzinski den Blutdruck erhöht, die Herzpulse verlangsamt und

verstärkt. Grössere Dosen bewirken eine Beschleunigung und Abschwächung der Pulse, während dieselben bei sehr grossen Dosen wieder langsamer werden und der Blutdruck sinkt. Masius fand bei Hunden eine Beschleunigung der Pulsfrequenz, während die einzelnen Herzschläge immer kleiner wurden. In der Agonie aber sind sie sehr verlangsamt und vergrössert. Der Blutdruck bleibt unverändert. Der Vagus wird gelähmt.

Nach Griffé soll die Pulsfrequenz durch kleine Dosen beschleunigt, durch grössere erst beschleunigt und dann verlangsamt werden, während der Blutdruck sinkt und der Vagus gelähmt wird.

Pawlow giebt an, dass die Herzschläge durch eine Wirkung auf den Herzmuskel regelmässiger, stärker und langsamer werden. Der Blutdruck soll durch Erregung der Gefässnervencentren und der Gefässwände eine Steigerung erfahren.

Nach Cerna sollen kleine Mengen eine kurzdauernde Erhöhung des Blutdrucks und eine vermehrte Activität des Herzens bewirken, grössere Mengen eine Blutdruckverminderung verursachen, während die Pulse sehr langsam und enorm vergrössert sind. Die Wirkungen auf Blutdruck und Pulszahlen sollen aber nicht regelmässig auftreten und seien zum Theil einer directen Wirkung auf das Herz und auf seine hemmenden Centren, zum Theil der Erregung der herzhemmenden und gefässverengenden Centren des verlängerten Markes zuzuschreiben. Unsere Versuche wurden an Kaninchen, die mit Urethan narkosirt waren, angestellt. In den ersten Versuchen haben wir eine Lösung des schwefelsauren Sparteins in die Jugularvene eingespritzt.

Bei Kaninchen fanden wir eine deutliche Veränderung des Blutdrucks schon bei der Injection von 5 mg in die Vene, nach 5 bis 50 mg traten die gleichen Veränderungen im Kreislauf ein, wie zahlreiche Blutdruckversuche ergaben. Diese Veränderungen bestanden in einem schnellen Ansteigen des Blutdrucks und einer Abnahme der Pulsfrequenz. Sie dauern aber nur 1—2 Minuten lang. Eine zweite Einspritzung bewirkt dieselben Erscheinungen. Nachdem etwa 0,05 bis 0,1 g eingespritzt sind, wird jede neue Giftmenge von einem langsamen Sinken des Blutdrucks gefolgt, während die Herzschläge ausserordentlich langsam, aber häufig sehr gross sind. Dieser Zustand wechselt dann öfters ganz plötzlich, und die Herzschläge nehmen fast die normale Geschwindigkeit an, während der Blutdruck bis zur Norm oder noch etwas darüber hinaus ansteigt. Nicht selten sinkt der Blutdruck bis auf die Abscisse herab, die Schläge werden unregelmässig und hören endlich ganz auf.

Versuch V. Kaninchen mittlerer Grösse, 3 g Urethan in den Magen eingespritzt. Die rechte Carotis mit dem Manometer verbunden und künstliche Athmung eingeleitet.

Zeit	Blutdruck in mm Hg ausgedrückt	Pulszahl in 10 Secunden	Bemerkungen
11 h 35 m	36	55	
11 h 42 m	36	55	11 h. 42½ m. bis 11 h. 43 m. 5,0 mg schwefelsaures Spartein in die Vene eingespritzt.
11 h 42½ m	30	55	
11 h 43 m	50	50	
11 h 43½ m	28	42	
11 h 44 m	36	50	
11 h 47 m	32	51	
11 h 50 m	32	54	
11 h 50½ m	30	54	11 h. 50½ m. bis 11 h. 51 m. 25 mg.
11 h 51 m	36	48	
11 h 51½ m	10	18	Sehr grosse Herzschläge.
11 h 52½ m	10	14	Grosse unregelmässige Herschläge.
11 h 53 m	—	—	Keine Pulse sichtbar.
11 h 53½ m	—	—	Schnelle Blutdrucksteigerung bis 74.
11 h 54 m	36	46	
12 h 15 m	30	47	12 h. 15 m. bis 12 h. 15½ m. 50 mg.
12 h 15½ m	26	45	
12 h 16 m	16	22	
12 h 16½ m	10	19	Grosse langsame Herzschläge.
12 h 18 m	—	—	Keine Herzbewegung wahrnehmbar.
12 h 20 m	—	—	Versuch abgebrochen.

Versuch VI. Kaninchen. Dieselbe Vorbereitung.

Zeit	Blutdruck	Pulszahl	Bemerkungen
2 h 50 m	56	54	
2 h 56 m	62	52	2 h. 56 m. bis 2 h. 58 m. 50 mg Spartein eingespritzt.
2 h 56½ m	74	49	
2 h 58 m	56	47	
3 h 2 m bis 3 h 38 m	80—54	48	
3 h 38 m	70	48	5 mg.
3 h 41 m	70	47	
3 h 48 m	66	46	50 mg.
3 h 48½ m	80	33	
3 h 49 m	60	27	
3 h 49½ m	30	8	Grosse, unregelmässige Pulse.
3 h 51 m	90	20	
3 h 53 m	48	34	
Bis 4 h 12 m	46	36	Versuch abgebrochen.

Bei Katzen, die durch Morphin und Curare vergiftet waren, gestalteten sich die Erscheinungen seitens des Kreislaufs denjenigen

beim Kaninchen sehr ähnlich, nur traten sie nicht so regelmässig auf. So fanden wir hier auch eine kurzdauernde Blutdruckerhöhung, häufig auch die ausserordentliche Verlangsamung der Schlagfolge.

Bei Thieren, deren Rückenmark in der Halsgegend durchschnitten worden war, beobachteten wir die gleiche Wirkung auf den Blutdruck und die Herzschläge, wie bei atropinisirten Thieren.

An mehreren Katzen und Kaninchen, die wir darauf untersuchten, wurde der Vagus gelähmt gefunden.

Der Einfluss auf den Kreislauf scheint danach vom Vagus und dem gefässverengenden Centrum unabhängig zu sein und ist einer directen Wirkung auf das Herz und die Gefässe zuzuschreiben.

Fassen wir die Resultate unserer Blutdruckmessungen kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes. Wir fanden eine kurzdauernde Erhöhung des Blutdruckes, der darauf wieder zur Norm zurückkehrte, eine andauernde Herabsetzung der Pulszahl, die aber hernach nicht vollständig verschwand. Diese beiden Veränderungen der Blutdruckcurve treten gleichzeitig auf. Nach grösseren Mengen Sparteins dagegen wurden die Pulszahlen ganz enorm vermindert, und der Blutdruck sank sehr tief ab. Dabei waren die Pulsschläge sehr gross. Dieser Zustand kann ebenfalls vorübergehen, führt aber häufig zum Tode. Verschiedene Autoren scheinen diese Erscheinung von einer Erhöhung der Stärke der Herzcontractionen abzuleiten. Wir glauben indessen, dass das Herz dabei in seiner Leistungsfähigkeit sehr beeinträchtigt ist, und dass die vergrösserten Pulsbewegungen durch die Verlangsamung des Herzens zu erklären sind, wobei die Arterien Zeit haben, sich vollkommener in die Venen zu entleeren. Dass das Herz sehr angegriffen ist, zeigt die häufige Unregelmässigkeit der Pulse. Dass dieser Zustand nicht, wie Masius anzunehmen geneigt ist, durch Asphyxie, sondern durch eine directe Wirkung auf das Herz zu Stande kommt, wurde durch Versuche mit künstlicher Athmung festgestellt. Die kurze Dauer dieser Erscheinungen schien uns auf eine local reizende Wirkung auf das Herz und die Gefässe hinzudeuten. Wir haben daher drei Blutdruckversuche angestellt, in welchen das schwefelsaure Spartein nicht in eine Vene, sondern in den Magen eingeführt wurde. Hier sank der Blutdruck nach der Injection von 0,25 Spartein während anderthalb Stunden langsam ab. Die Herzschläge wurden verlangsamt, aber die ausserordentliche Verlangsamung und die grossen Pulse blieben aus. Der Vagus wurde gelähmt. Wenn jetzt 25 mg in die Vene eingespritzt wurden, stieg der Blutdruck etwas, und dann folgten die grossen, langsamen Pulse, genau wie in anderen Versuchen.

Versuch VII. Kaninchen mit Urethan narkotisirt. Künstliche Athmung. Curare.

Zeit	Pulszahl in 10 Sec.	Blutdruck in mm Quecksilber	Bemerkungen
2 h 46 m	52	38	
2 h 55 m	52	37	
2 h 56 m	—	—	50 mg schwefelsaures Spartein in den Magen injicirt.
3 h 1 m	52	34	
3 h 11 m	50	28	
3 h 20 m	47	24	
3 h 24 m	—	—	0,2 g in den Magen injicirt.
3 h 25 m	47	24	
3 h 30 m	43	20	
3 h 40 m	43	18	
3 h 50 m	40	14	
4 h — m	38	14	Vagus unwirksam.
4 h 15 m	37	14	
4 h 16 m	—	—	1 mg Atropin in die Jugularvene injicirt.
4 h 25 m	36	14	
4 h 26 m	—	—	2,5 mg in die Jugularvene injicirt.
4 h 27 m	30	24	
4 h $27^1/_2$ m	16	22	Sehr grosse Pulsschläge.
4 h 30 m	14	16	Sehr grosse Pulsschläge.
4 h 31 m	23	20	
4 h 35 m	30	20	Versuch abgebrochen.

Nach diesen Versuchen scheinen die Blutdruckerhöhung und die merkwürdige Verlangsamung und Vergrösserung der Herzschläge nicht specifische Wirkungen des Sparteins zu sein, sondern lediglich durch die locale Reizung hervorgerufen zu werden. Die allmählich fortschreitende Herabsetzung der Pulszahl ist im Gegentheil eine specifische Wirkung, sowie die Vaguslähmung. Diese Pulsverlangsamung ist wie die Wirkung am Froschherzen von dem Hemmungsapparat ganz unabhängig, wie durch Atropininjection festgestellt wurde, und lässt sich allein durch eine schädigende Wirkung auf das Herz erklären.

Eine Zunahme der Herzschläge, wie von mehreren Autoren angegeben, haben wir bei Katzen und Kaninchen nicht constatiren können. Indessen ist es wohl möglich, dass dieselbe bei Hunden infolge Vaguslähmung vorkommen kann. Die Regulirung des Pulses an Hunden ist auch, wie Masius behauptet, der Lähmung der Vagusendigungen zuzuschreiben.

Die Wirkung des Sparteins scheint sich derjenigen des Coniins vollkommen anzuschliessen. Das Centralnervensystem erscheint wenig beeinflusst, dagegen werden die Nervenendigungen in den Muskeln

gelähmt. Durch grössere Dosen wird das Herz geschwächt und verlangsamt. Der Vagus wird schon bei kleineren Mengen gelähmt.

Am Schluss möchten wir betonen, dass das Spartein absolut keine digitalinartige Wirkung besitzt. Das Herz wird zwar durch die beiden Gifte verlangsamt, doch geschieht dies nach Digitalin durch Verlängerung der Systolen, nach Spartein durch Verlängerung der Diastolen. Das Charakteristische bei der Digitalinwirkung ist die Abnahme der Ausdehnbarkeit des Herzens, während durch das Spartein das Herz übernormal erweitert wird.

Unsere Versuche ergeben keine Indication für die therapeutische Anwendung des Sparteins, die nicht ebenso gut von anderen Mitteln erfüllt wird. In der neuesten Zeit ist von Langlois und Maurange[1]) vorgeschlagen worden, das Spartein statt des Atropins bei Chloroformirung anzuwenden, um den Vagus zu lähmen. Angesichts der schädlichen Wirkung des Sparteins auf das Herz dürfte indessen das Atropin vorzuziehen sein.

Guinard und Geley[2]) behaupten, dass das Spartein local anästhesirend wirkt, und schlagen dasselbe statt des Cocains bei Augenoperationen vor. Diese Wirkung ist aber so schwach und tritt so langsam ein, dass das Mittel für diesen Zweck kaum in Gebrauch kommen wird.

---

1) Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1894.

2) Ebenda.

XIII.

Ueber die Nierenfunction und die Wirkungsweise der Diuretica.

Von

Dr. med. et phil. **W. v. Sobieranski,**
Assistent am pharmakologischen Institut in Marburg.

Die Function der Niere ist trotz sehr zahlreicher Arbeiten und vieler interessanten Entdeckungen noch nicht genügend erforscht. Deshalb existiren bis jetzt noch verschiedene Anschauungen, welche uns den Vorgang der Nierensecretion erklären wollen.

Von den drei Theorien der Harnabsonderung ist die Bowmansche[1]), neuerdings auch „vitale" (?) genannt, die älteste; nach dieser sollen das Wasser und die Salze durch den Glomerulus, die specifischen Harnbestandtheile dagegen (Harnstoff, Harnsäure u. s. w.) durch die Tubuli contorti ausgeschieden werden.

Die zweite ist von C. Ludwig[2]) angegeben. Dieser Forscher lässt nicht nur die Absonderung des Wassers durch die Glomeruli erfolgen, sondern nach ihm sollen auch die gesammten festen Harnbestandtheile bereits in der Kapsel in verdünnter Lösung auftreten. Diese verdünnte Lösung giebt bei langsamem Passiren durch die Harnkanälchen, unter Vermittlung des Epithels derselben, das Wasser an die umspülenden Flüssigkeiten (Lymphe) ab, und auf diese Weise erlangt das aus der Papille hervortretende Secret allmählich seine Concentration.

Die dritte Theorie, von Küss[3]), ist nur eine Modification der Ludwig'schen; nach ihr soll das Blutserum sammt allen Bestandtheilen den Glomerulus passiren, wie das der Fall ist bei serösen Transsudaten, und nachher das Albumin durch die Tubuli contorti wieder zur Resorption gelangen. Nach Küss also bildet das Blutserum minus Eiweissstoffe den Harn. Wir werden sehen, dass

1) Philos. Transact. I. p. 53. 73 u. fg. 1842.

2) Mechanismus der Harnsecretion. Marburg 1843. — Wagner's Handwörterbuch. Bd. II. S. 637. 1844. — Lehrbuch d. Physiologie.

3) Citirt nach Beaunis, Physiologie humaine. Paris 1881. Bd. II. p. 814.



diese Theorie trotz unterstützender Beobachtungen von Posner[1]) und Ribbert[2]) nicht haltbar ist.

Von diesen drei Theorien hat die Bowman'sche in letzter Zeit ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden Dank den bekannten Arbeiten von Heidenhain[3]) über die Absonderung des indigschwefelsauren Natron oder Indigocarmin und seinen theoretischen Auseinandersetzungen.

Ausscheidung des Indigocarmin.

Heidenhain stützt seine Meinung vorwiegend auf die Bilder, welche man bei der Ausscheidung des schon von Chrzonszczewski[4]) zum Nierenstudium angewandten Indigocarmin bekommen kann. Wenn man nämlich ganz genau der Vorschrift Heidenhain's folgt und einem Thiere bestimmte Mengen einer kaltgesättigten Lösung dieses Farbstoffes (bei Kaninchen ca. 25—50 ccm, bei mittleren Hunden 50—75 ccm) in die Vena jugularis injicirt, hierauf das Thier nach ungefähr einer halben Stunde tödtet und die Niere sofort von der Arteria renalis aus mit absolutem Alkohol ausspült, so bekommt man beinahe mit unfehlbarer Sicherheit die Bilder, welche Heidenhain beschrieben und abgebildet hat. Man findet alsdann die Glomeruli frei von Farbstoff, die Tubuli contorti blau gefärbt, hauptsächlich die Kerne, und weiter in dem Lumen der Tubuli recti den Farbstoff körnig-krystallinisch ausgeschieden. Heidenhain schliesst aus diesen Bildern, dass die Epithelien der Tubuli contorti die Ausscheidungsorgane für Indigo sind, und macht dann den weiteren Schluss, dass der Harnstoff und die anderen eigentlichen Harnsalze den nämlichen Weg einschlagen. Meiner Meinung nach eine Folgerung, die schon aus dem Grunde nicht zulässig ist, weil zwischen Indigocarmin und dem Harnstoff resp. den Harnbestandtheilen keine Verwandtschaft existirt, welche diesen Schluss gestatten würde.

1) Studien über pathologische Exsudatbildung. Virchow's Archiv. Bd. LXXIX. S. 311. 1880.

2) Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881. S. 62.

3) Mikroskopische Beiträge zur Anatomie u. Physiologie der Nieren. Archiv für mikroskop. Anatomie. Bd. X. 1874. S. 1. — Physiologie der Absonderungsvorgänge. Handbuch der Physiologie, herausgegeben von Hermann. Bd. V. 1. Theil. Leipzig 1880; auch Heidenhain, Versuche über den Vorgang der Harnsecretion. Archiv f. die gesammte Physiologie. Bd. IX. 1874. S. 1.

4) Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. XXXV. 1866. S. 158. Ebenfalls von Chrzonszczewski ist zum Studium der Niere carminsaures Ammoniak empfohlen worden: siehe Archiv f. patholog. Anatomie u. Physiologie. Bd. XXXI. 1864. S. 187.

Wenn wir augenblicklich von dem Bau der Niere absehen wollen, welcher uns viel eher zur Annahme leitet, dass alle Harnsalze und anderen im Blutserum gelösten Substanzen durch die Glomeruli zur Ausscheidung gelangen, so können wir schon aus theoretischen Gründen schliessen, dass sowohl das Farblosbleiben der Glomeruli als auch die Färbung des Epithels der Tubuli contorti bedingt sein kann durch ein specifisches Verhalten zwischen Farbstoff und dem entsprechenden Gewebe. Wir können entweder annehmen, dass der Farbstoff den Glomerulus passirt und gar nicht färbt, oder dass hier die Färbung sehr vergänglich ist, d. h. das Indigocarmin an dieser Stelle zerstört oder schnell ausgewaschen wird. Hingegen würden wir schliessen können, dass bei dem Epithel der Tubuli contorti besonders günstige Bedingungen existiren, welche den Farbstoff auf diesen Stellen fixiren und länger zurückhalten.

Neben diesen eben erwähnten Momenten können dabei ferner Concentration der Farbstofflösung und Contactdauer von grösstem Einfluss sein. Es ist klar, dass ein Gewebe, abgesehen von seiner besonderen Beschaffenheit, sich um so intensiver färben wird, je concentrirter die Farbstofflösung ist, oder je längere Zeit wir das in Frage kommende Gewebe in Berührung mit der Farbe lassen. Augenblicklich wollen wir hier mit Absicht von allen anderen Möglichkeiten absehen, welche das Färbungsvermögen beeinflussen können, z. B. von Veränderung der Beschaffenheit der Gewebe unter dem Einfluss von einem bestimmten Farbstoff oder von der Temperatur, dem Druck u. s. w.

Uebertragen wir nun diese allgemeinen theoretischen Betrachtungen auf die Niere, so sehen wir, dass der Glomerulus unter besonders ungünstige Bedingungen zur Indigoaufnahme gestellt ist. Einmal besteht er aus Gefässschlingen und einer dünnen Lage von plattem Epithel; wir wissen, dass an anderen Körperstellen die Capillaren und Blutgefässe, in welchen die Indigocarminlösung circulirt, sich nicht färben; zweitens wissen wir auch, dass das platte Epithel sich schlechter färben muss, als das leicht quellbare Stäbchenepithel der Tubuli contorti. Beim Glomerulus kommt ferner als Umstand, der ihn zur Fixirung von Farbstoff noch ungeeigneter macht, hinzu, dass durch das beständig durchfiltrirte Wasser die Farbe leicht wieder ausgewaschen wird, wahrscheinlich aber auch noch der, dass sich im Glomerulus entfärbende Reductionsprocesse abspielen, wie sie im Blute und manchen Organen (Leber) sehr deutlich zum Vorschein kommen. In den Harnkanälchen dagegen concentrirt sich der ursprünglich sehr dünne und farbstoffarme Harn, so dass durch den

nunmehr erhöhten Salzgehalt der Indigofarbstoff sogar zur Fällung gebracht wird.

Verlassen wir jetzt diese theoretische Auseinandersetzung und wenden wir uns zu den experimentellen Thatsachen. Zunächst sehen wir dann, dass, wenn wir nicht genau den Vorschriften Heidenhain's folgen, wir schon makroskopisch differente Bilder erhalten. Den grössten Einfluss haben bei diesen Versuchen die zeitlichen Verhältnisse und das Quantum des angewandten Farbstoffes. Schon Heidenhain hat in seinem Buche [1]) Bilder gegeben, welche den Einfluss der Menge des zur Injection verbrauchten Farbstoffes auf das makro- und mikroskopische Aussehen der Niere deutlichst zeigen. Heidenhain jedoch lässt bei der Beschreibung dieser Bilder die zeitlichen Verhältnisse ausser Acht und deutet nur an, dass die Kerne der Tubuli contorti bei der Injection von sehr wenig (?) indigschwefelsaurem Natron farblos bleiben, weil Indigo „von seiner Secretionsstätte in der Rinde durch den abundanten Wasserstrom schnell fortgeführt wird, es kann also zu einer erheblichen Anhäufung in derselben nicht kommen".

Nach meinen Versuchen ergiebt sich aber, dass die zeitlichen Verhältnisse dabei von grösster Wichtigkeit sind. Untersucht man nämlich 30—45 Min. nach der Injection kleiner Mengen (bis zu 10 ccm) Indigo [2]) die Niere, so findet man die Epithelien der Tubuli contorti allerdings ausgewaschen und die Kerne entfärbt; tödtet man aber das Thier (Kaninchen), dem 6—10 ccm Indigolösung in die Vena jugularis injicirt wurden, schon nach 5—10 Minuten, so sieht man die Kerne des Epithels in den gewundenen Kanälchen immer deutlich gefärbt. Wenn wir dagegen nach Injection grösserer Mengen Indigo (25—50 ccm) noch 20—30 Min. später die Tubuli gefärbt finden, so ist dies nur ein Zeichen dafür, dass der Process „des Auswaschens" unter diesen Verhältnissen viel längere Zeit in Anspruch nimmt. Wenn wir nämlich ein Thier, welchem grössere Mengen (25—30 ccm) Indigo einverleibt waren, erst nach längerer Zeit, z. B. 3—5 Stunden tödten, so finden wir auch die Epithelkerne der Tubuli contorti nicht mehr gefärbt. Bei allen diesen Versuchen finden wir die Glomeruli farblos, wenn wir uns der Alkoholausspritzung bedienen, nicht zu grosse Mengen Farbstoff anwenden und das Thier nicht zu kurze Zeit danach tödten.

1) Heidenhain, Physiologie der Absonderungsvorgänge. S. 347. Fig. 76 und S. 349. Fig. 79.

2) Zu allen meinen Versuchen habe ich Indigocarmin I^a opt. von Grübler (Leipzig) benutzt.



Injiciren wir dagegen grössere Mengen, als oben erwähnt, dem Kaninchen im Ganzen bis 50 ccm oder dem Hunde 30—50 ccm pro Kilo Körpergewicht kaltgesättigter Indigolösung mit einer Schnelligkeit von 10 ccm in 5—6 Minuten, und tödten wir das Thier nach 1½ Stunden, so erscheinen die Glomeruli oft gefärbt, und zwar die Kerne deutlich blau und selbst die Glomeruli diffus bläulich; sonst kann man unter dem Mikroskope keine weitere Veränderung am Glomerulus wahrnehmen. Wir sehen also, dass wir unter günstigen Bedingungen die Färbung des Glomerulus erzielen können, und dass das Farblosbleiben dieser Gebilde wahrscheinlich zum grössten Theil durch Reductionsprocesse, welche sich an diesem Ort abspielen, bedingt ist. — Schon früher hat dasselbe Pautynski[1]) bei seinen Experimenten gesehen; er injicirte den Thieren ab und zu noch grössere Mengen des Farbstoffs und mit grösserer Schnelligkeit und verursachte vielleicht deshalb pathologische Veränderungen in der Niere, welche sich hauptsächlich im Auftreten halbmondförmiger gefärbter Gebilde in der Kapsel äusserten. Diese Gebilde waren durch abgestossenes Epithel bedingt. Die Mengen, welche Pautynski angewandt hat, sind freilich sehr gross, beinahe so viel, wie das Blutquantum beim Thiere ausmacht; meiner Ansicht nach jedoch dürfen wir die Resultate dieser Injectionen nicht vollkommen verwerfen, wie das Grützner[2]) thut.

Noch weitere experimentelle Beweise gegen die Heidenhain-sche Behauptung können wir aus Versuchen von Henschen[3]) entnehmen, die ich mit gleichem Erfolge wiederholt habe. So sieht man namentlich, wenn die V. renalis unterbunden wird, die Kerne in den Glomeruli blau gefärbt, während die gewundenen Kanälchen sowie die Henle'schen (Schleifen) Schlingen und die Ausführungskanäle niemals gefärbt und im Lumen in der Regel leer sind. Unter diesen Umständen also wird das Indigo von den gewundenen Kanälchen nicht ausgeschieden, während die Färbung der Glomerulikerne den Durchtritt des Farbstoffs durch den Glomerulus zum mindesten höchst wahrscheinlich macht. Noch schlagender ist folgendes Ex-

1) Ueber die Abscheidung des indigschwefelsauren Natrons durch die Nieren unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virchow's Archiv. Bd. LXXIX. S. 393.

2) Zur Physiologie der Harnsecretion. Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XXIV. 1881. S. 441.

3) Om indigosvafvelsyradt Natron Afsöndring i Njurarne-Experimentel Undersökung öfver Urinsekretion Mekanism under fysiologiska och pathologiska Forhaallanden. Akademisk Afhandling for medicinska Graden. Med 4 Taflos. Stockholm 1879.



periment von Henschen: Wenn man nämlich das Halsmark durchschneidet, so sieht man mit sinkendem Blutdrucke den Glomerulus sich blau färben, und falls die nachfolgende Secretion nur 1—2 Minuten gedauert hat, enthält die Bowman'sche Kapsel viel Pigment, welches sich von hier aus in die Harnkanälchen hineinerstreckt, deren Epithelien jedoch ungefärbt sind. Bei etwas längerer Secretionsdauer (5—10 Minuten) tritt eine Färbung der einzelnen Epithelzellen auf, was durch langsame Resorption der Farbstofflösung bedingt ist.

Aus diesen Experimenten können wir also schliessen, dass die Färbung der Epithelien der Tubuli contorti eine secundäre Erscheinung ist, welche mit der Resorption des durch den Glomerulus secernirten Farbstoffes und insofern also auch mit einer „vitalen“ (?) Thätigkeit der Epithelien in Verbindung steht.

Alle diese Versuche von Pautynski und Henschen sind einer sehr strengen Kritik von Grützner[1]) unterworfen und als „rohe“, „unter pathologischen Bedingungen ausgeführte“ bezeichnet worden.

Nach Grützner kann uns die ganze Arbeit von Henschen über die normale Ausscheidung gar nicht belehren. Meiner Meinung nach kann man jedoch aus diesen Experimenten von Pautynski und Henschen neben den früher schon gezogenen Schlüssen noch entnehmen, dass man unter bestimmten Ausscheidungsbedingungen die Färbung des Glomerulus doch sicher erzielen kann, und dass derselbe ohne Zweifel ein schwächeres Färbungsvermögen zum Indigo besitzt, als das zerspaltene Bürstenepithel des Tubulus contortus.

Wie ich schon früher sagte, hängt meiner Meinung nach das Eintreten der Glomerulusfärbung — wie übrigens bei allen anderen histologischen Färbungen — in erster Linie von dem jeweiligen Grade der Färbungsverwandtschaft zwischen dem Glomerulus und dem Indigo ab. Dieser Grad kann durch verschiedene Momente erhöht werden, wie unter anderen durch Concentrationssteigerung der Farbstofflösung oder durch länger dauernden Contact der Farbstofflösung mit dem Glomerulus oder endlich durch Steigerung des Farbstoffquantums (Massenwirkung); durch diese Momente kann auch die reducirende Kraft der Gewebe erschöpft werden.

Das erste Experiment, welches ich gemacht habe, war Steigerung der Concentration der zur Ausscheidung tretenden Flüssigkeit. Dieses konnte ich bei Hunden (3) erreichen durch längere Behandlung mit abführenden Salzen. Ich habe einem Hunde täglich einmal

1) Zur Physiologie der Harnsecretion. Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XXIV. 1881. S. 453.

eine Portion concentrirter Glaubersalzlösung (4—8 g pro Kilo in wenig Wasser gelöst) mittelst Sonde in den Magen eingegossen. Durch regelmässiges Abführen habe ich das Thier seines Wassers sehr stark beraubt, so dass die Zahl der rothen Blutkörperchen bis auf 12000000 gegen 5500000—6000000 in der Norm, die der weissen Blutkörperchen auf 300000 und das spec. Gew. auf 1,0869 stieg — was gewöhnlich nach 6—8 Tagen geschah. Dem so vorbereiteten Hunde, welcher kein Wasser und möglichst trockenes Futter bekam und infolgedessen sehr wenig und stark concentrirten Harn absonderte, habe ich Indigo in die V. jugularis injicirt, und zwar 14 ccm auf 1 Kilo Körpergewicht; bei einem anderen Versuche 10 ccm, mit einer Schnelligkeit von 25 ccm in 10 Minuten unter geringem Druck. Nachdem das Thier nach 10 Minuten getödtet und die Niere mit Alkohol durchspült worden war, sah ich als regelmässigen Befund, dass viele Glomeruli bläulich gefärbt waren (sowohl diffuse als auch Kernfärbung), bei einigen dagegen die Färbung verschwindend gering und nur auf dicken Schnitten sichtbar war; im Uebrigen war die Niere ähnlich wie bei den anderen Versuchen gefärbt, nämlich die Epithelkerne der Tubuli contorti stark gefärbt, im Lumen der gewundenen Kanälchen Farbstoffkrystalle, in den geraden compactere Niederschläge von Indigo.

Durch diese Versuchsanordnung habe ich eigentlich nicht nur die zur Ausscheidung gelangende Flüssigkeit concentrirter gemacht, sondern auch die Blutcirculation etwas verlangsamt und damit auch etwas den Blutdruck herabgesetzt. Jedoch waren alle diese Veränderungen bei dem Thiere so gering, dass der Hund sich vollkommen normal verhielt und nur stärkeren Durst zeigte, indem er den eigenen Harn aufleckte.

Zum Schluss dieses Kapitels will ich meine Färbungsversuche mit ausgeschnittenen Nieren erwähnen. Zu diesen Versuchen ermunterte mich die leichte Quellbarkeit des Epithels der Tubuli contorti, welche schon Heidenhain [1]) in seiner Arbeit beschreibt. Obwohl mir bewusst war, dass Färbungsexperimente an frischen ausgeschnittenen Nierentheilen nur relative Aufschlüsse über die Art und Weise der Färbung der im Körper sich befindenden Niere geben können, habe ich trotzdem folgende Versuche gemacht. Ich habe einem Thiere nach der schnell ausgeführten Indigoinjection (ca. 15—25 ccm pro Kilo) Blut nach ca. 6 Minuten entnommen, schnell centrifugirt und das so erhaltene gefärbte Serum für Färbungsversuche angewandt. Zunächst

1) Mikroskopische Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Niere. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. X. 1874. S. 7.

fiel mir die Farbe des Serum auf, welche nicht Indigoblau, sondern blaugrünlich war — wohl bedingt durch die starke Reduction, welche der Farbstoff im lebenden Thierkörper erleidet. Diese Beobachtung ist insoweit nicht ohne Interesse, als sie zeigt, wie vergänglich die Farbe ist, wenn sie mit frischem Blute in Berührung gebracht worden ist. Ich habe dann in so gewonnenes Serum ein paar kleine flache Schnitte aus einer Niere, welche lebensfrisch aus dem Körper entfernt war, hineingelegt. Als regelmässigen Befund zeigte sich, dass die Schnitte nach kurzer Zeit (ca. 1/2 Stunde) sich gar nicht färbten, nach längerer Zeit (3—34 Stunden) aber eine schwach bläuliche Färbung an der Oberfläche annahmen; unter dem Mikroskope liessen sich an diesen Schnitten keine Unterschiede wahrnehmen. Etwas Anderes fand ich, wenn ich dem Thiere grosse Mengen von Indigofarbstoff (dem Kaninchen ca. 50—75 ccm) injicirte, das Blut aus der Art. carotis oder femoralis entnahm und centrifugirte. In so erhaltenem Serum, welches selbstverständlich dunkler blau war, färbten sich frische Nierenschnitte entsprechend schneller und intensiver, jedoch zeigten sich unter dem Mikroskope die Kerne der Tubuli contorti erst gefärbt, wenn die Nierenstücke mehrere Stunden in der Lösung gelegen hatten.

Da ich dachte, dass vielleicht durch die Coagulation des Blutes dem Serum so grosse Mengen von Farbstoff entzogen werden, dass keine Färbung zu Stande kommen kann, so habe ich noch folgende Experimente mit Blutplasma angestellt. Ich injicirte zuerst dem Thier gleichviel Farbstofflösung, wie oben angegeben, und liess das Thier nach 5 Minuten verbluten. Das so gewonnene Blut wurde entweder sofort mit fein gepulvertem oxalsaurem Kalium geschüttelt oder in eine Flasche mit Blutegelextract geleitet. Auf solche Weise hinderte ich die Gerinnung des Blutes, und ohne Zeitverlust habe ich mittelst der Centrifuge ein blau gefärbtes Plasma gewonnen. Solches Plasma färbte ebenso schlecht frische Nierenschnitte, wie das oben erwähnte Serum.

Aus diesen Experimenten kann man schliessen, dass das Färbungsvermögen der im Blute circulirenden Farbstofflösung im Allgemeinen sehr schwach ist, und um eine Differenzirung in der Färbung der Niere, Leber u. s. w. hervorzurufen, der Farbstoffgehalt oder die Zeit der Berührung mit dem betreffenden Gewebe gesteigert werden muss. Steigerung des Farbstoffgehaltes bewirkte ich durch den directen Zusatz der Indigolösung zu dem oben erhaltenen Plasma. In solchen concentrirten Lösungen färbten sich lebensfrische Nierenstücke viel rascher und ungefähr in der Reihenfolge, wie es Krysinski[1]) an-

1) Beiträge zur histologischen Technik. Archiv für path. Anatomie u. Physiologie. Bd. CVIII. 1887. S. 218.



gegeben hat; dabei konnte ich nun constatiren, dass die Kerne der Tubuli contorti eher zum Vorschein kamen, als alle übrigen Kerne. Da aber hier die zeitlichen Verhältnisse eine ungemein grosse Rolle spielen und die Darstellung solcher Präparate manche Schwierigkeiten bietet, so war ich im Grossen und Ganzen mit meinen Ergebnissen nicht zufrieden und suchte nach neuen Thatsachen, die meine Voraussetzung stützen oder widerlegen sollten.

Ausscheidung des Carmins.

Die Schlüsse Heidenhain's werden noch unzulässiger, wenn man die Ausscheidung anderer Farbstoffe verfolgt. Wenden wir uns zur Carminausscheidung! Dieser Farbstoff ist viel beständiger als Indigo, da er im Thierkörper nicht einer Reduction unterliegt und infolgedessen nicht entfärbt werden kann. Injiciren wir einem Thiere eine gesättigte wässerige Lösung von Carmin-Natron [1]) (Kaninchen 25—30 ccm, Hunde 30—50 ccm) in die Vena jugularis, tödten wir das Thier nach ca. 30—45 Minuten und durchspülen die sofort herausgenommene Niere mit absolutem Alkohol von der Arteria renalis aus, so sehen wir die Glomeruli gefärbt, und zwar die Kerne roth, den Glomerulus selbst diffus röthlich. Ferner erscheinen bei mittlerer Vergrösserung die Epithelien der Tubuli contorti am Rande, im Lumen mit Farbstoff wie bestäubt, und ab und zu sieht man Carminniederschläge in den Tubuli recti. — Bei genauer Betrachtung dieser Bilder findet man den Farbstoff nie in den basalen Theilen des Epithels der Tubuli contorti, sondern nur der dem Lumen zugewandte Theil der Epithelien ist zuweilen mit dem Farbstoff durchsetzt; — man ist somit zu der Annahme gezwungen, dass der Farbstoff von innen, also vom Lumen aus, aufgenommen wird und nicht von aussen nach innen zur Ausscheidung gelangt. Deshalb herrschte bis jetzt unter allen Autoren darüber Uebereinstimmung, dass das Carmin durch die Glomeruli ausgeschieden wird.

Die eben beschriebenen Bilder sind so schlagend, dass sogar der unnachgiebigste Gegner der Ludwig'schen Theorie, Grützner [2]), dieses zugegeben hat, jedoch mit dem Zusatz, dass es durch Circulationsstörungen, welche die Carminlösungen verursachen, bedingt sei.

Hier will ich noch vorausschicken, dass ich nur von dem Carmin-

1) Allgemein wird zwar die Bezeichnung „carminsaures Natron" für die Auflösung des Carmin in Soda benutzt, ich werde mich dagegen des Ausdrucks Carmin-Natron bedienen, um die Verwechslung mit dem chemischen Begriff des carminsauren Natron $Na_2C_{17}H_{16}O_{10}$ zu vermeiden.

2) Zur Physiologie der Harnsecretion. Archiv für die gesammte Physiologie Bd. XXIV. S. 441.



Natron sprechen werde, da das Carmin-Ammoniak, dem Thiere in die Blutbahn einverleibt, wegen seines Gehaltes an Ammoniak ganz ausserordentliche Störungen (Krämpfe u. s. w.) verursacht und deshalb für unsere Zwecke unbrauchbar ist.

Nach dieser kurzen Bemerkung wollen wir zuerst besprechen, inwieweit der Vorwurf Grützner's, dass Carminlösungen sehr grosse Circulationsstörungen machen, berechtigt ist. Thatsächlich verursacht gesättigte Lösung (bei gew. Temperatur) dieses Farbstoffes in die Blutbahn gebracht ziemlich grosse Störungen, welche hauptsächlich in Verlangsamung der Circulation sich geltend machen. Wenn wir jedoch nicht zu grosse Mengen von diesen Lösungen den Thieren (bei Kaninchen 20—25 ccm, bei Hunden 30—50 ccm, mit einer Schnelligkeit von 10 ccm in 5—10 Minuten) einverleiben, so sehen wir, dass sich die Thiere in mehr oder weniger kurzer Zeit von diesem Eingriffe erholen.

Sofort nach der ausgeführten Injection dieser Lösung von Carmin-Natron sieht man eine Erniedrigung des Blutdruckes und mit dieser eine Abnahme der Circulationsschnelligkeit. Der Blutdruck wurde in der Arteria carotis mit dem Quecksilbermanometer, die Circulationsschnelligkeit mit dem Photohämotachometer [1]) in der Arteria cruralis gemessen. Dabei fällt die Circulationsgeschwindigkeit schneller als der Blutdruck. Die Angabe entsprechender Zahlen ist meiner Meinung nach ohne grossen Werth, da die so erhaltenen Resultate nur relative Werthe ergeben, bei deren Uebertragung auf die Niere man sehr vorsichtig sein muss.

Diese beiden Erscheinungen — Verminderung des Blutdruckes und der Circulationsgeschwindigkeit — sind bei Carmin meiner Meinung nach selbstverständlich höher als bei Indigo, weil das Carmin, nach Untersuchungen von Liebermann [2]), eine Thonerdekalkproteinverbindung des Carminstoffes, also ein Eiweissstoff ist, dagegen Indigocarmin ein viel einfacher zusammengesetztes Derivat aus der aromatischen Reihe bildet.

Thatsächlich sah ich bei meinen Versuchen, dass allerdings die gesättigten Carminlösungen sowohl in ausgeschnittener als auch im Thierkörper befindlicher Niere, eine ziemlich grosse Verlangsamung der Circulation bewirken; trotz alledem dürfen wir meiner Meinung

---

1) N. Cybulski, Die Bestimmung der Stromgeschwindigkeit des Blutes in den Gefässen mit dem neuen Apparat-Photohämotachometer. Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XXVII. 1885. S. 382.

2) Zur Kenntniss der Cochenille und des Cochenillecarmins. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. Jahrg. 18. 1885. S. 1969.

nach die Ergebnisse dieser Versuche nicht, wie es Grützner that, verwerfen. Das Carmin-Natron hat für uns sehr werthvolle Eigenschaften; es unterliegt, wie ich schon erwähnte, sehr schwer einer Reduction, wird also im Körper nicht entfärbt, deshalb markirt es seinen Ausscheidungsweg besser als Indigo; ferner diffundirt es schwieriger durch thierische Membranen und färbt diese daher intensiver, wird auch nicht so rasch aus dem Glomerulus ausgewaschen, und schliesslich ist durch seine geringe Diffusionsfähigkeit zu erklären, weshalb die Kerne der Epithelien der Tubuli contorti nicht gefärbt sind, wie beim Indigo, und weshalb man den Farbstoff nur in den Theilen des Epithels, welche Spalten besitzen (Bürstenepithel), oder in Klüften zwischen zwei Epithelzellen, also wo es ohne Diffusion schnell hingelangen kann, findet. Ich behaupte ferner, das Carmin hat für das Studium der Niere noch weitere werthvolle Eigenschaften, weil es uns belehren kann, auf welchem Wege andere Eiweissstoffe, welche im Blute frei circuliren, durch die Niere ausgeschieden werden. Carmin ist nämlich, wie soeben erwähnt wurde, nach Liebermann eine Thonerdekalkproteinverbindung des Carminfarbstoffes. Bekanntlich erschweren die Eiweissstoffe, wenn sie sich frei, im gelösten Zustande, im Blute befinden, die Blutcirculation ziemlich beträchtlich. Die Grösse der Störung hängt von der Menge des injicirten Eiweisses und von der Beschaffenheit desselben ab. Die frei in dem Blute circulirenden Eiweissstoffe werden durch die Glomeruli langsam ausgeschieden und können ziemlich grosse Störungen im Organismus hervorrufen. Die Erklärung, weshalb die normalen Eiweissstoffe des Plasma nicht durch die Glomeruli zur Ausscheidung gelangen, muss man meiner Ansicht nach in der Beschaffenheit des Blutgewebes suchen. Bluteiweiss findet sich nicht frei, sondern gebunden in flüssigem Gewebe.

Trotz der so klaren Bilder, welche man bei Carminexperimenten bekommt, und trotz der allgemeinen Uebereinstimmung über den Weg der Ausscheidung ist der Vorwurf Grützner's betreffs der Störungen der Circulation durch das Carmin von Neuem aufgenommen worden. Adolf Schmidt[1]) nämlich, unter Ribbert's Leitung, beschäftigte sich in seiner Arbeit „Zur Physiologie der Niere" mit der Ausscheidung des Carmins, und nachdem er die Ursache der Circulationsstörung, welche seiner Meinung nach in nicht vollkommen klaren (!) Lösungen, wie sie frühere Forscher angewandt hätten, lag, beseitigt hat, behauptet er im Sinne Heidenhain's, dass dann die Carminpartikelchen durch die Tubuli contorti ausgeschieden werden. Die

1) Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XLVIII. S. 34.

Bilder jedoch und die Schilderung von Ad. Schmidt zwingen uns eher zur Annahme, dass etwas von innen, also vom Lumen aus aufgenommen, als von aussen ausgeschieden ist.

Ad. Schmidt giebt zu, dass sich im Glomerulus eine Kernfärbung findet, welche stets vorkommt, wenn eine concentrirte Farbstofflösung im Blute circulirt. Ich setze noch hinzu, dass man die Kernfärbung der Glomeruli auch bei verdünnten Lösungen immer finden kann, nur muss man die Thiere etwas früher tödten, als wie Ad. Schmidt erst nach $1\frac{1}{2}$ Stunden, weil nach dieser Zeit bei sehr verdünnten Lösungen der Farbstoff schon aus dem Glomerulus ausgewaschen ist.

Ferner nehme ich folgenden Passus aus Schmidt's[1]) Arbeit heraus: „Bei stärkerer Vergrösserung zeigt sich, dass diese Körnchen in sehr verschiedener Grösse am inneren (!!) Rande des Bürstensaumes liegen, aber nur, wenn die Ausscheidung eine weniger reichliche ist. Bei stärkerer Ausscheidung sieht man in vielen Kanälen eine zweite Körnchenleiste aus viel feineren Körnern parallel der ersteren verlaufend eine kleine Strecke weit nach dem Basaltheile zu. Es ist unschwer zu erkennen, dass diese dem äusseren Rande des Bürstenbesatzes, der Grenze zwischen dem Besatze und dem Zellleibe entspricht. Im Zellleib sieht man in den meisten Fällen nichts von einer Färbung oder einem Körnchen. Nur in sehr prägnanten Bildern, die nicht gerade häufig sind, glaubte ich auch hier, aber immer nur im inneren Drittel, also in der Region zwischen Besatz und Kern, wenige feinste Carminkörnchen zu bemerken. Die äusseren Theile der Zelle sind ausnahmslos frei davon.“

Weiterhin sagt Schmidt: „Ist nämlich die Abscheidung des Carmins spärlicher erfolgt, so findet sich die zweite Körnchenreihe an der Grenze zwischen Zellleib und Bürstenbesatz nicht; nur die innere ist zu sehen, während der Saum selbst mehr oder minder gefärbt ist. Der Grad dieser Färbung ist sehr verschieden: manchmal ist er völlig blass, obgleich eine Reihe stärkerer Carminkörnchen am Lumen liegt, oder er ist tiefroth, während nur sehr wenig Körnchen vorhanden sind. Den geringsten Grad der Ausscheidung schienen mir solche Bilder zu repräsentiren, in denen der Saum nur schwach roth gefärbt war, ohne dass sich körniges Carmin fand. So findet man die verschiedensten Uebergänge von völlig freien Kanälchen bis zur voll entwickelten Doppelreihe, die allerdings leichter zu beschreiben, als zu deuten sind“ (!?). Ferner bespricht Schmidt das Verhalten der

1) l. c. S. 50.

Henle'schen Schleifen, der geraden Kanälchen und der Ausführungsgänge und bestätigt die Angaben der alten Forscher, dass, wo man Carmin findet, „lagert es immer in compacteren Massen, deren Entstehung durch Zusammenballen jener feinsten Körnchen in den gewundenen Harnkanälchen wohl wahrscheinlich, aber nicht immer mehr deutlich erkennbar ist. Nirgends tritt der Farbstoff hier in eine so nahe Beziehung zu den Epithelien; er liegt im Lumen oder am Lumen und markirt ebenfalls die inneren Zellgrenzen, ohne sich aber weiter zwischen die Zellen zu erstrecken.“

Aus dieser Schilderung kann man meiner Meinung nach nur einen Schluss ziehen, nämlich, dass die Epithelien der Tubuli contorti nicht die Ausscheidungsgebilde für Carmin sind. Die diametral entgegengesetzte Behauptung von Ad. Schmidt ist bedingt durch seine aprioristische Annahme, welche im folgenden Satz ausgedrückt ist, dass „die bisherigen Beobachtungen über die Carminausscheidung in der Säugethierniere entschieden nicht die Deutung verdienen, dass das Carmin in den Glomeruli secernirt werde u. s. w.“

Der Befund, dass die Carmintheile einmal nur oberflächlich im Lumen der Epithelien der Tubuli contorti sich finden, ein andermal, wenn die Secretion stärker war, in den Bürstensaum der Zellen der gewundenen Kanälchen dringen, zwingt uns zum Schluss, dass die Farbstoffpartikelchen vom Lumen aus in die Zelle mehr oder weniger tief hineingedrungen sind, was von der Menge des zur Injection angewandten Farbstoffes und den zeitlichen Verhältnissen abhängig ist. Dieser Schluss wird noch berechtigter, wenn wir erwähnen, dass eine Reduction des Carmins im Thierkörper ausgeschlossen ist.

Die Schmidt'sche Annahme retten auch nicht die zu Hülfe gezogenen Granula, da diese nie gefärbt vorkommen, was schon dem Autor selbst aufgefallen ist, indem er sagt: „es bleibt doch auffallend, dass diese Farbstoffkörner niemals in den Zellleibern, wenigstens nicht in ihrem äusseren Theil gefunden worden.“ Wie sollte man auch erklären, dass einmal die Farbstofftheile ganz an der Oberfläche des Bürstensaumes sitzen, ein andermal man sie in tieferen Schichten des Stäbchenepithels findet? Meiner Ansicht nach liegen hier nur die verschiedenen Stadien eines und desselben Processes vor, nämlich die des Hineindringens des Farbstoffes vom Lumen in die Zellen. Dagegen sollte logischer Weise nach Schmidt bei geringer Secretion die Grenze zwischen dem Besatze und dem Zellleibe wenigstens früher gefärbt erscheinen.

Die ganze Theorie von Ad. Schmidt entbehrt jeder Grundlage

und ist deshalb hinfällig. Was die Vermuthung von Schmidt anbelangt, wonach die unklaren Lösungen schuld waren, dass die älteren Autoren scheinbar andere Resultate erhalten haben, so kann ich dem nicht beipflichten, und zwar schon aus dem Grunde, weil die sachlichen Befunde von Schmidt im Grossen und Ganzen mit denen der früheren Forscher übereinstimmen, abweichend dagegen nur die von ihm aufgestellte aprioristische Erklärung ist. Die experimentellen Thatsachen müssen selbstverständlich gleich sein schon deshalb, weil es schwer ist, anzunehmen, dass bei den früheren Experimentatoren die ganze Menge von Farbstoff sich in ungelöstem Zustande befunden haben sollte. Ich habe übrigens ein paar Versuche mit genau controlirten Lösungen (nach Angabe von Ad. Schmidt) gemacht und keinen Unterschied gefunden mit meinen früheren mikroskopischen Präparaten, notabene wenn ich mit gleichen Mengen Carmin und unter gleichen zeitlichen Verhältnissen experimentirt habe.

Zum Schluss dieses Kapitels will ich erwähnen, dass ich die besten Sorten von Cochenillecarmin benutzt habe, welche nach dem Verbrennen nicht mehr als 7—8 Proc. Asche hinterlassen. Das aus diesem Carmin von mir bereitete Carmin-Natron in der Wärme gelöst, in physiologischer Kochsalzlösung (im Verhältniss 0,1 g Carmin-Natron auf 100 ccm einer 0,6 proc. Kochsalzlösung) ein paar Tage stehen gelassen, decantirt und filtrirt, habe ich oft zum Studium der Carminausscheidung angewandt. Diese Lösung, dem Thiere langsam in die Vena jugularis injicirt, verursacht keine Blutdruckerniedrigung (mit Quecksilbermanometer in der Arteria carotis gemessen) und eine nur verhältnissmässig geringe Verlangsamung der Circulation. Die dabei erhaltenen Bilder weichen nicht im Geringsten von den eben geschilderten ab.

Coffeindiurese.

Schon aus den älteren Experimenten über Diuretica könnte man mit Wahrscheinlichkeit schliessen, dass die eigentlichen Diuretica auf verschiedene Weise die Niere beeinflussen. Einige Diuretica vielleicht durch Steigerung des Filtrations- resp. osmotischen Vermögens, andere durch Beeinflussung der Epithelien der Tubuli, wie das schon v. Schroeder[1]) annahm. Dieser Autor dachte in seiner Arbeit

1) Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXIV. S. 85; auch W. v. Schroeder, Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. 1887. S. 39.



über Coffeindiurese an eine Reizung des Epithels der gewundenen Harnkanälchen, gab also eine Erklärung im Sinne Heidenhain's.

Wenn diese Annahme v. Schroeder's richtig wäre, so sollte man, im Sinne Heidenhain's, bei Coffeindiurese eher eine stärkere Färbung des Epithels der Tubuli contorti erwarten. Der Versuch jedoch hat das Gegentheil gezeigt. Ich habe nämlich bei Kaninchen, nachdem die Diurese durch Coffein und Chloralhydrat im Gange war, Indigolösung (25—50 ccm) in die Vena jugularis injicirt, die Thiere nach 8—30 Minuten getödtet und die Niere mittelst absoluten Alkohols von der Arteria renalis aus ausgespült. Als regelmässigen Befund habe ich keine Färbung der Kerne der gewundenen Harnkanälchen gesehen, nur ab und zu sehr schwache diffuse Färbung des auskleidenden Epithels; dagegen kam unter gleichen Verhältnissen in dieser Zeit ohne Coffein immer deutliche Färbung der Epithelkerne der Tubuli contorti zu Stande.

Ich habe zu meinen Versuchen die Kaninchen gewöhnlich zuvor chloralisirt.[1]) Durch Chloral bezweckte ich vor allen Dingen Schmerzlosigkeit der Operation, Erniedrigung und bis zu gewissem Grade Constantbleiben des Blutdruckes, da das Thier keine spontanen Bewegungen machen konnte. Die so erzielte Erniedrigung und Verminderung der Schwankungen des Blutdruckes war von grossem Werthe, weil sie mir erlaubte, besser den localen Einfluss der Diuretica auf die Niere zu beurtheilen. Weiter habe ich das Coffeinum natro-benzoicum in 5 proc. Lösung mittelst Sonde in den Magen oder in 2 proc. Lösung langsam unter geringem Druck in die Vena jugularis injicirt und dabei den diuretischen Effect durch Wägung der Menge des aus den Ureterencanülen abfliessenden Harns bestimmt.

Zuerst stellte ich fest, dass nur bei manchen Thieren allein schon die Chloraleingabe geringe Diurese bewirkte, was schon v. Schroeder früher constatirt hat. Fernerhin wollte ich einen Ueberblick gewinnen, wie sich Indigofärbung nach Chloraleingabe verhält; deswegen habe ich den Kaninchen mittelst Sonde in den Magen eine 10 proc. Chloral-lösung, im Verhältniss 0,5 g auf 1 Kilo Körpergewicht, gebracht. Als das Thier in tiefer Narkose lag, injicirte ich langsam (ca. 3—4 ccm in der Minute, im Ganzen 25—30 ccm) kaltgesättigte Indigolösung in die Vena jugularis. Trotzdem dass diese Chloraldosis grösser als die von Grützner angewandte war, habe ich bei allen 3 Versuchen

1) Auf Grund von Erfahrungen von R. Wagner, Experimentelle Untersuchung über den Einfluss des Coffeins auf das Herz und den Gefässapparat. Diss. Berlin 1885, und von v. Schroeder, Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. 1887. S. 40.



eine starke Färbung der Kerne der Tubuli contorti gesehen, dagegen fand ich im Gegensatz zu Grützner[1]) nie eine deutliche Färbung der Glomeruli, notabene wenn ich mich der Alkoholausspritzung bediente und das Thier nach ca. 18—20 Minuten getödtet hatte.

Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass die Chloralisirung beinahe keinen Einfluss auf die Färbung der Niere hat, habe ich diese mit Coffeineingabe combinirt. Gewöhnlich, wie schon erwähnt war, benutzte ich 5 proc. wässrige Lösungen von Coffein. natro-benzoicum, die ich in der Menge von 20 ccm dem Thiere in den Magen eingoss. Ab und zu injicirte ich auch diese oder eine schwächere (2 proc.) Lösung sehr langsam in die Vene in entsprechend kleinerer Quantität.

Der Uebersichtlichkeit wegen bringe ich hier einige Protokolle.

Versuch 1. 4. December 1892. Coffein.

Weibliches Kaninchen von 1940 g Körpergewicht. 20 Stunden Hunger.

Zeit	Harnm. in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Reaction des Harns	Bemerkungen.
9 h 25 m	—	—	—	Das Thier bekommt 1 g Chloralhydrat in 10 ccm Wasser gelöst in den Magen.
9 h 40 m	—	—	—	Die Ureterencanülen eingeführt.
9 h 40 m bis 9 h 50 m	0,835	0,657 = 1	sauer	
9 h 50 m bis 10 h — m	0,479			
10 h — m	—	—	—	0,5 Coffeini natro-benzoici in 5 proc. Lösung mittelst Sonde in den Magen eingegossen.
10 h — m bis 10 h 10 m	0,481	1 : 0,7321	sauer	
10 h 10 m bis 10 h 20 m	0,612	1 : 0,9175	sauer	
10 h 20 m bis 10 h 30 m	0,708	1 : 1,0744	neutral	
10 h 30 m bis 10 h 40 m	0,924	1 : 1,4063	neutral	
10 h 40 m bis 10 h 50 m	1,662	1 : 2,5298	alkal.	
10 h 50 m bis 11 h — m	3,600	1 : 5,4763		
11 h — m bis 11 h 10 m	9,333	1 : 14,2039		
11 h 10 m bis 11 h 20 m	5,366	1 : 7,8630		
11 h 20 m bis 11 h 30 m	4,964	1 : 7,2511		
11 h 30 m	—	—	alkal.	Indigoinjection in die Vena jugularis, im Ganzen 20 ccm in 8 Min.
11 h 30 m bis 11 h 40 m	4,0284	1 : 6,1161		Harn enthält nach 3 m. 45 s. blaue Flocken.
11 h 40 m bis 11 h 50 m	1,980	1 : 3,0136		
11 h 50 m bis 12 h — m	1,500	1 : 2,2831		
12 h — m	—	—	—	Das Thier durch Verbluten getödtet. Die Nieren sofort mit absolutem Alkohol durchspült.

Befund: Makroskopisch. Rinde hellblau. Die Grenzzone gelblich-blau. Das Mark dunkelblau gefärbt.

1) Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XXI. 1875. S. 370.

Mikroskopisch. Die Glomeruli frei von jeder Färbung. Die Epithelien der Tubuli contorti gar nicht gefärbt, in den unteren Partieen der gewundenen Harnkanälchen im Lumen spärliche Farbstoffausscheidungen. Die Tubuli recti enthalten Indigoniederschläge.

Dieser, sowie zahlreiche andere Versuche, die ich in ähnlicher Weise an Kaninchen angestellt habe, die wasserreiches Futter bekamen und infolgedessen reichlicher urinirten, haben den Einfluss des Coffeins auf das Deutlichste gezeigt. Hierbei stieg die Diurese auf das 14—16 fache; auch hier zeigten die Nieren keine Färbung der Kerne der Tubuli contorti. Die krystallinischen Ausscheidungen, welche bei geringer Diurese schon unmittelbar unter dem Glomerulus zum Vorschein kamen, waren hier sehr spärlich und nur in den untersten Theilen der Tubuli recti sichtbar, was dadurch zu erklären ist, dass der Harn in sehr verdünntem Zustande ausgeschieden war, keiner Concentration unterlag, und deshalb das Indigo nicht so rasch ausgefallen war.

Ich führe noch ein Protokoll über einen Versuch am Kaninchen an, bei welchem die normale Diurese sehr gering und deshalb auch der relative Effect nach der Coffeineingabe nicht so ausgiebig war, da er höchstens 1,2 g pro 10 Minuten betrug, während er bei anderen Experimenten, wo das Thier schon vor der Coffeineingabe reichlich secernirte, bis zu 10 g in 10 Minuten stieg.

Versuch II. 26. Juni 1893. Coffein.

Männliches Kaninchen von 1800 g Körpergewicht.

Zeit	Harnm. in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Reaction des Harns	Bemerkungen
7 h 45 m bis 10 h 45 m	0,08	1	alkal.	Die Zahl 0,08 ist aus einer 3 stünd. Beobachtung berechnet. Harn durch Katheter entnommen.
10 h 50 m	—	—	—	1 g Chloralhydrat in 10 ccm Wasser gelöst in den Magen mittelst Sonde.
11 h — m	—	—	—	Ureterencanülen eingeführt.
11 h 10 m	—	—	—	1 g Coffeini natro-benzoici, in 20 ccm Wasser gelöst. mittelst Sonde in den Magen eingegossen.
11 h 20 m bis 11 h 30 m	0,340	1 : 4,25	—	
11 h 30 m bis 11 h 40 m	0,430	1 : 5,375	—	
11 h 40 m bis 11 h 50 m	0,737	1 : 9,0875	—	
11 h 50 m bis 12 h — m	1,171	1 : 14,6375	—	
12 h — m bis 12 h 10 m	1,235	1 : 15,4333	—	
12 h 10 m bis 12 h 20 m	0,875	1 : 10,925	—	
12 h 20 m bis 12 h 30 m	0,553	1 : 6,900	—	
12 h 30 m	—	—	—	Injection einer kalt gesättigten Indigolösung in die V. jugularis, im Ganzen 25 ccm in 10 Min.

Zeit	Harnm. in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Reaction des Harns	Bemerkungen
12h 30m bis 12h 40m	0,853	1 : 10,662	—	Nach dem Beginn der Injection wird d. Harn in 1 Min. diffus blau; nach 2 Min. enthält er Farbstoffflocken.
12h 40m bis 12h 50m	0,694	1 : 8,675	—	Alle Harne eiweissfrei.
12 h 52 m	—	—	—	Thier getödtet. Die Nieren sofort mit absolutem Alkohol von der Art. renalis aus durchspült.

Befund: Makroskopisch. Rinde schwachblau, mit dunkelblauen Strahlen durchzogen, Grenzzone hell, dagegen das Mark tief blau gefärbt.

Mikroskopisch. Die Glomeruli frei von jeder Färbung. Die Epithelien der Tubuli cont. schwach bläulich, die Kerne gar nicht gefärbt; trotzdem findet man in denselben im Lumen blaue krystallinische Farbstoffausscheidungen. Die übrigen Harnkanälchen gar nicht gefärbt und blaue Farbstoffniederschläge im Lumen enthaltend.

Dieser Versuch verdient meiner Meinung nach eine etwas genauere Besprechung. Wir sehen hier, dass die Coffeineingabe einen im Verhältniss zu den anderen Experimenten relativ sehr geringen diuretischen Effect gehabt hat. Die Ursache davon müssen wir in der trockenen Nahrung suchen, welche die Thiere gezwungener Weise zur Zeit des „Futtermangels“ [1]) gehabt haben. Die Nahrung bestand nämlich aus trockenem Brod, Heu und Gras, und infolgedessen zeigten beinahe sämmtliche Kaninchen zu dieser Zeit, wo ausserdem grosse Wärme herrschte, eine sehr spärliche Harnabgabe. Die Harnmenge betrug in 2—3 Tagen 25—35 ccm, während bei Dickwurzelfütterung in 24 Stunden durchschnittlich 200—350 ccm entleert zu werden pflegten.

Die mikroskopische Untersuchung ergab bei diesem, sowie auch bei 6 anderen Experimenten, die zu dieser Zeit mit Coffein und nachträglicher Indigoinjection ausgeführt wurden, gleiche Resultate: es blieben nämlich die Epithelkerne der Tubuli contorti auch hier ungefärbt, nur fand ich hier die krystallinischen Farbstoffausscheidungen im Lumen schon in den obersten Theilen der Tubuli contorti. Diese Versuche haben mich auf das Evidenteste überzeugt, dass zum Zustandekommen der Diurese nicht nur Coffein nothwendig ist, sondern auch eine ausreichende Menge von harnfähigen Substanzen im Blute (Wasser, Salze u. s. w.). Ferner schliesse ich aus dem Farblosbleiben der Tubuli contorti, dass das Coffein vor allen Dingen die resorbirende Fähigkeit der Epithelien der gewundenen Kanälchen paralysirt und auf solche Weise die Diurese verursacht.

1) Zeit grosser Dürre, wo Dickwurzel oder anderes saftiges Futter nicht zu erlangen war.



Um jedoch dem Vorwurf zu begegnen, dass vielleicht die Epithelien der Tubuli contorti unter dem Coffeineinfluss eine gesteigerte Reductionsfähigkeit erlangt hätten, habe ich zuerst dem Thiere (Kaninchen) Farbstofflösung injicirt, und als ich vermuthete, dass die Färbung der Tubuli contorti eine recht tiefe sein würde, habe ich dem Thiere Coffeinlösung einverleibt. Die mikroskopischen Bilder, welche ich jetzt fand, zeigten eine ganz deutliche Kernfärbung, sie stimmten also überein mit den Bildern, welche Heidenhain beschrieben hat. Nur schien mir, dass nach Anwendung von Coffein sich der Farbstoff in den Kernen längere Zeit hielt, was auch für mangelhafte Wasserresorption sprechen könnte. Auch dass die Zellen von dem aufgenommenen Indigocarmin sich an dem dem Lumen zugewandten Rande früher von Farbstoff befreien, als im ganzen Zelleibe, deutet offenbar darauf hin, dass das vorbeifliessende Wasser der Farbstoff aus diesen Theilen der Zelle schneller auswäscht. Diese Bilder sind jedoch aus leicht begreiflichen Gründen, insbesondere zeitlichen Momenten, schwer zu fixiren, und ich habe nur einmal einen in dieser Beziehung ausgesprochenen Befund getroffen.

Aus oben Geschildertem kann man die Ueberzeugung gewinnen, dass die Glomeruli den Farbstoff absondern, und dass die Färbung der Epithelien der Tubuli contorti eine secundäre Erscheinung ist, welche mit der Resorption des secernirten Farbstoffes und insofern also auch mit einer „vitalen“ (?) Thätigkeit der Epithelzellen in Verbindung steht.

Vollkommen analoge Ergebnisse fand ich bei der Untersuchung von Diuretin (Theobrominum natrio-salicylicum). Hier habe ich ebenfalls dieses Mittel mit Chloralhydrateingabe combinirt und fand nie eine Färbung der Kerne der Epithelien der gewundenen Kanälchen. Die mikroskopischen Präparate unterschieden sich von den mit Coffein erhaltenen in keinerlei Weise, was a priori schon zu erwarten war.

Zum Schluss dieses Kapitels möchte ich meine Experimente nicht unerwähnt lassen, welche ich mit Coffein an Hunden angestellt habe. Nach den Untersuchungen von v. Schroeder[1]) weiss man, dass diese Thiere kaum eine Steigerung der Diurese nach Coffeineingabe zeigen; J. Munk[2]) dagegen giebt an, dass er im Durchblutungsversuche an der isolirten Hundeniere beträchtliche diuretische Wirkung unter dem Einfluss des Coffeins gesehen habe.

Aus meinen an chloralisirten Hunden angestellten Versuchen, bei denen der diuretische Effect durch Wägung der Harnmenge, die aus

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 100.

2) Centralblatt f. die med. Wissensch. 1886. S. 481.

den Ureterencanülen ausfloss, bestimmt ward, fand ich, dass thatsächlich kaum eine Steigerung der Diurese nach Coffeineingabe eintrat. Trotzdem hatte die nachträgliche Injection von indigschwefelsaurem Natron ähnliche Ergebnisse geliefert, wie an der Coffeinkaninchenniere. Ich habe die Versuche unter gleichen Bedingungen (Chloralhydrat und Coffein) wie bei den Kaninchen angestellt und ebenfalls die Niere mit Alkohol ausgespritzt. Der Befund war immer der gleiche, es trat keine Färbung der Epithelkerne der Tubuli contorti ein, und nur in einigen Harnkanälchen im Lumen waren Farbstoffniederschläge sichtbar.

Als Beispiel lasse ich ein bezügliches Protokoll folgen.

Versuch III. 25. Januar 1893. Coffein. Eine Hündin von 7650 g.

Zeit	Harnm. in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Reaction des Harns	Bemerkungen
11 h 25 m	—	—	—	3 g Chloralhydrat in 30 ccm Wasser gelöst in den Magen.
11 h 45 m	—	—	—	0,25 Chloralhydrat in 5 proc. wässriger Lösung subcutan.
12 h 25 m	—	—	—	
12 h 45 m	—	—	—	Die Ureterencanülen eingeführt.
12 h 58 m bis 1 h 8 m	6,551	} 6,055 = 1	sauer	
1 h 8 m bis 1 h 18 m	5,559		sauer	
1 h 18 m	—	—	—	Beginn der Injection von 5 proc. wässrig. Lösung von Coffeinum natrio-benzoicum in die V. jugularis. Im Ganzen 25 ccm oder 0,75 g in 4 Min., also bis 2 h. 2 m.
1 h 18 m bis 1 h 28 m	7,327	1 : 1,2084		
1 h 28 m bis 1 h 38 m	8,412	1 : 1,3892		
1 h 38 m bis 1 h 48 m	8,099	1 : 1,3375		
1 h 48 m bis 1 h 58 m	6,849	1 : 1,1311		
2 h 5 m	—	—	} sauer	Injection von 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die V. jugularis in 2 Min.
1 h 58 m bis 2 h 8 m	1,848	1 : 0,30520	—	Ohne näher bekannte Ursache zieml. plötzl. Abfall der Harnsecretion.
2 h 8 m	—	—	—	Beginn der Injection von gesättigter Indigolösung in die Vena jugularis. Im Ganzen 50 ccm in 20 Min., also bis 2 h. 28 m. In 4 Min. nach Beginn der Injection wird der Harn im linken und in $5^1/_2$ Min. im rechten Ureter blau.
2 h 8 m bis 2 h 18 m	3,321	1 : 0,5484	—	
2 h 18 m bis 2 h 28 m	6,363	1 : 1,0508	—	
2 h 28 m bis 2 h 38 m	7,114	1 : 1,1748	—	
2 h 40 m	—	—	—	Das Thier wird getödtet und die Nieren sofort von Art. renalis mit absolutem Alkohol durchspült. Sämmtliche Harnproben eiweissfrei und sauer reagirend.

Befund: Makroskopisch. Rinde sehr schwach bläulich, mit blauen Strahlen durchzogen. Das Mark bläulich gefärbt.

Mikroskopisch. Glomeruli und Epithelien der Tubuli contorti sind gar nicht gefärbt. In dem Lumen der Tubuli contorti selten, dagegen oft in den Tubuli recti Farbstoffniederschläge.

Obschon also die Epithelien der Tubuli contorti bei der Hundeniere nach Coffeineingabe gegen nachträgliche Indigoinjection sich ähnlich verhalten wie bei der Kaninchenniere, so sehen wir trotzdem hier beinahe keine Steigerung der Diurese, welche doch so ausgiebig bei Kaninchen zum Vorschein kam. Diese auffallende Thatsache muss meiner Ansicht nach ihre Erklärung in der Beschaffenheit des Blutgewebes finden, weil wir in der Hundeniere alle bis jetzt übersehbaren Bedingungen zum Zustandekommen der Coffeindiurese finden.

Wie wir gesehen haben, spielen bei der Coffeindiurese zwei Factoren eine Rolle, in erster Reihe der Gehalt des Körpers resp. Blutes an harnfähigen Substanzen (Wasser, Salzen u. s. w.), in zweiter eine Lähmung der resorbirenden Kraft der Epithelien in den Tubuli contorti. Wenn der erste der beiden Factoren fehlt, wie bei dem früher besprochenen Kaninchenversuch Nr. II mit Trockenfütterung, so kann das Coffein, als ein in der Chloralnarkose beinahe local wirkendes Mittel, kaum seine Wirkung entfalten. Das scheint mir nun die Ursache des Ausbleibens der Coffeindiurese bei Hunden zu sein. Diese Thiere verhalten sich normaler Weise so wie die Kaninchen zur Zeit des „Futtermangels", d. h. also, wo sie auf trockenes Futter (Heu und Brod) angewiesen waren, deren Körper eine nicht genügende Menge an harnfähigen Stoffen besass. Sobald aber die Zusammensetzung des Hundeblutes verändert wird, wie das bei Versuchen von J. Munk geschah, der zu seinen Durchblutungsversuchen defibrinirtes Blut nahm, so kommt auch die Diurese zum Vorschein. Diese Annahme wird unterstützt durch einen Vergleich der beiden Thierblutarten; das Blut und Gewebe der Hunde ist nämlich viel concentrirter (weniger wasserhaltig) als das der Kaninchen [1]); deshalb secerniren auch die Hunde normaler Weise im Verhältniss zu den Kaninchen (pro Kilo Körpergewicht berechnet) äusserst wenig und stark concentrirten Harn.

Harnstoff- und Salzdiurese.

Ausserdem untersuchte ich die Wirkung anderer eigentlicher Diuretica-Salze. Zuerst zog ich den Harnstoff in Untersuchung, wel-

1) Nach Bunge (Zeitschr. f. Biol. Bd. XII. 1874. S. 204) soll das Blut der Hunde 781, dagegen Kaninchenblut, nach Poggiale, 831 Wasser auf 1000 Bluttheile enthalten; selbstverständlich sind diese Zahlen nur relativ und unterliegen Variationen.



cher an erster Stelle zu den natürlichen harntreibenden Substanzen gehört.

Die Resultate, welche ich mit Harnstoff erhalten habe, zeigten, dass derselbe im Stande war, wahrscheinlich auf ähnliche Weise die Epithelien der gewundenen Kanälchen zu betäuben, wie Coffein, jedoch ist hier diese Wirkung sehr vorübergehender Natur und tritt nur bei gewisser Concentration der zur Ausscheidung gelangten Flüssigkeit an Harnstoff hervor. Vor allen Dingen, wie wir sehen werden, kommt dem Harnstoff aber noch eine Eigenschaft zu, nämlich er steigert den osmotischen, resp. Filtrationscoefficienten des Harnes und kann deshalb die Diurese dort hervorbringen, wo Coffein dieselbe wenig steigert. Diese letztere Eigenschaft kommt bei diuretisch wirkenden Salzen am stärksten zum Vorschein.

Bei den Harnstoffexperimenten habe ich auch aus gleichen Gründen wie bei den Coffeïnversuchen die Thiere zuvor chloralisirt. Nur ein paar Versuche habe ich ohne Chloralhydrat gemacht, welche übrigens die gleichen Resultate lieferten, wie mit diesem narkotischen Mittel.

Als Beleg führe ich hier ein Protokoll vor.

Versuch IV. 9. Januar 1893. Harnstoff. Weibliches Kaninchen von 2010 g Körpergewicht.

Zeit	Harnmenge in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Bemerkungen
11 h 20 m	—	—	Das Thier bekommt 1,5 g Chloralhydrat in 15 ccm Wasser gelöst in den Magen.
12 h 20 m	—	—	Die Ureterencanülen eingeführt.
12 h 30 m bis 12 h 40 m	0,477	0,442 = 1	
12 h 40 m bis 12 h 50 m	0,385		
12 h 50 m bis 1 h — m	0,464		
1 h — m	—	—	3 g Harnstoff in 30 ccm Wasser mittelst Sonde in den Magen injicirt.
1 h — m bis 1 h 10 m	0,584	1 : 1,3214	
1 h 10 m bis 1 h 20 m	0,706	1 : 1,5972	
1 h 20 m bis 1 h 30 m	1,146	1 : 2,5927	
1 h 30 m bis 1 h 40 m	1,478	1 : 3,3438	
1 h 40 m bis 1 h 50 m	1,710	1 : 3,8687	
1 h 50 m bis 2 h — m	1,908	1 : 4,3167	
2 h —	—	—	Indigoinjection in die Vena jugularis sin., im Ganzen 20 ccm in 6 Min. In 4$^1/_3$ Min. wird d. Harn in beiden Ureterencanülen blau.
2 h — m bis 2 h 10 m	3,810	1 : 8,6199	
2 h 11 m	—	—	Das Thier getödtet. Die rechte Niere sofort mit absolutem Alkohol von der Art. renalis aus durchspült. Alle Harne alkalisch, eiweiss- u. zuckerfrei.

Befund: Makroskopisch. Die Rinde ziemlich tiefblau gefärbt, das Mark dagegen viel heller.

Mikroskopisch. Glomeruli farblos. Die Tub. contorti in dickeren Schnitten schwach bläulich, dagegen die Epithelkerne der gewundenen Kanälchen nicht gefärbt, obwohl man im Lumen derselben schöne blau krystallinische Niederschläge findet, welche in den geraden Kanälchen ebenfalls zum Vorschein kommen.

Bei diesem Versuch ist unter dem Einfluss von Harnstoff ziemlich ausgiebige Diurese entstanden, dagegen hatte der Harnstoff in ein paar Experimenten, welche zur Zeit des Trockenfütterns gemacht wurden, einen etwas geringeren diuretischen Effect. Die beiden Versuche zeigten jedoch entweder keine oder sehr schwache und nur an einzelnen Stellen sichtbare Färbung der Epithelkerne der gewundenen Kanälchen, weil ich gerade den Moment zur Injection von Indigo benutzte, wo die Steigerung der Diurese am meisten zum Vorschein kam. Dabei ist wichtig, dass das Thier nicht zu spät getödtet wird, ca. 6—8 Minuten nach der vollendeten Injection; diese Zeit ist ausreichend, um bei normalen Thieren, also ohne Harnstoffapplication, eine deutliche Färbung der Epithelkerne zu verursachen. Hatte ich dagegen diese beiden zeitlichen Momente verpasst und erst einige Minuten später die Farbstofflösung injicirt oder das Thier später getödtet, so fand ich deutliche Färbung der Epithelkerne in den gewundenen Kanälchen, gerade so, wie Heidenhain in seinen Versuchen es beschrieben hat.

Wir sehen also, dass der Harnstoff die Epithelien vielleicht zu betäuben vermag; jedoch kommt diese Wirkung erst bei ziemlich starker Concentration der zur Ausscheidung gelangten Flüssigkeit zu Stande und ist sehr vorübergehender Natur. Dem Harnstoff kommt aber neben der eben erwähnten noch eine andere wichtigere Eigenschaft zu, nämlich er steigert den osmotischen, resp. Filtrationscoefficienten des Harnes. Dieses geht mit aller Wahrscheinlichkeit aus folgendem Versuch hervor. Zur Zeit des oben geschilderten „Futtermangels“ habe ich zuerst eine Coffeindiurese beim Kaninchen hervorgerufen, welche wie alle zu dieser Zeit sehr klein war. Nachher, 54 Minuten nach Coffeineingabe, habe ich demselben Thiere 3 g Harnstoff in wenig Wasser (15 ccm) in den Magen mittelst Sonde einverleibt. Einige Minuten danach lässt sich eine Zunahme der Diurese constatiren, welche nicht dieser geringen Einfuhr von Wasser zuzuschreiben ist. — Der Harnstoff aber ist nicht im Stande, eine so ausgiebige Diurese wie die Salze hervorzurufen, weil bei ihm die wasserentziehende Eigenschaft weniger ausgesprochen ist.

Fernerhin habe ich die diuretische Wirkung der Salze studirt.

Hier möchte ich nur die Wirkung des Natriumchlorids, Natriumnitrits und Natriumacetats besprechen, über andere Diuretica behalte ich mir vor, später an anderem Orte Mittheilung zu machen.

Alle diese Substanzen entziehen bei gewisser Concentration dem Blute und anderen Geweben Wasser und steigern dann den osmotischen, resp. Filtrationscoefficienten; wahrscheinlich betäuben sie ebenfalls bei gewisser Concentration auch die resorbirende Kraft der Epithelien in den gewundenen Kanälchen. — Nicht alle diese Salze besitzen diese beiden Eigenschaften in gleichem Grade.

Bei Untersuchung dieser Salze verfuhr ich in analoger Weise, wie bei den Coffeinversuchen genauer beschrieben wurde. Zuerst wurde das Thier chloralisirt, und nachher injicirte ich dem so vorbereiteten Thiere entweder in den Magen mittelst Sonde oder in die Vena jugularis eine wässerige Lösung von den oben erwähnten Salzen. Gewöhnlich wurden für die Injection in die Blutbahn entweder 5 proc. oder 1 proc. wässerige Lösungen angewandt, welche dann mit einer Schnelligkeit von 10 ccm in 5—10 Minuten injicirt wurden; in den Magen dagegen wurden 5 proc., oft aber auch stärkere Concentrationen eingeführt. Die Diurese kam hier rasch zu Stande und erreichte bald ihr Maximum, wonach ziemlich schnell ein Abfall derselben erfolgte. Sobald constatirt wurde, dass die Diurese im Gange war, wurde die Indigolösung aus der Bürette langsam in die Vena jugularis injicirt. Die Menge der auf solche Weise in die Blutbahn gebrachten Lösung war verschieden, von 15—35 ccm. Nach den ersten paar Minuten erschien der Harn gewöhnlich diffus blau gefärbt, dann aber traten bald Flocken von Indigo auf. Nachdem diese Erscheinung einige Minuten gedauert hatte (10—15 Minuten), wurde das Thier getödtet und die Niere mit absolutem Alkohol von der Arteria renalis aus durchspült. Das mikroskopische Bild war stets das gleiche, wenn die Indigoinjection zur Zeit der stärksten Diurese ausgeführt und das Thier nicht lange danach getödtet wurde. So waren immer die Kerne der Tubuli contorti nicht gefärbt, nur manchmal zeigte sich sehr schwache diffuse Färbung der Epithelien der gewundenen Kanälchen mit schwacher Andeutung der Kerne. Wenn dagegen entweder die Injection ziemlich spät gemacht oder das Thier länger am Leben gelassen war, so fand man deutliche Färbung der Epithelkerne der gewundenen Kanälchen.

Wir sehen also, dass nach der Salzdiurese die Epithelien sich rasch erholen. Um jedoch dem Vorwurf zu entgehen, dass die Epithelfärbung nicht zu Stande kam, weil durch den erhöhten Salzgehalt der zur Ausscheidung gelangten Flüssigkeit der Farbstoff niederge-



schlagen, also in ungelösten Zustand versetzt wurde, möchte ich erwähnen, dass im Harne neben den Farbstoffflocken eine ganze Menge des Indigo sich noch in gelöstem Zustande befand. Ferner möchte ich bemerken, dass die „Betäubung" resp. Aufhebung oder Verminderung der resorbirenden Kraft der Tubuli contorti wahrscheinlich bei Coffeindiurese auf andere Weise zu Stande kommt, als bei Salzdiurese; dafür scheinen mir manche mikroskopischen Befunde zu sprechen, welche ich in nächster Zeit in einer anderen Arbeit zu publiciren beabsichtige. Bei der Salzdiurese kann man wohl einen Theil dieser Erscheinungen auf Wasserentziehung aus dem Blute und den Epithelien der Tubuli contorti zurückführen, was bei Coffein dagegen beinahe ausgeschlossen sein dürfte. Auch das scheint mir für diese Erklärung zu sprechen, dass wir bei Hunden, also bei Thieren, welche sehr sparsam mit Wasser umgehen, im Stande sind, wohl eine Salzdiurese hervorzurufen, dagegen nicht die Coffeindiurese.

Ich wende mich jetzt zur Besprechung der einzelnen Präparate und beginne mit ein paar Versuchsprotokollen über die Wirkung des Natrium nitricum.

Versuch V. 5. August 1893. Salpetersaures Natron. Weibliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht.

Zeit	Harnmenge in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnmenge, die Norm = 1	Bemerkungen
10 h 35 m	—	—	1 g Chloralhydrat in 10 ccm Wasser in den Magen.
11 h 55 m	—	—	Ureterencanülen eingeführt.
11 h 55 m bis 12 h 5 m	1,012	1,6373 = 1	
12 h 5 m bis 12 h 15 m	1,731		
12 h 15 m bis 12 h 25 m	2,175		
12 h 25 m	—	—	25 ccm einer wässrigen Natrium nitricum-Lösung von 5 Proc. in die Vena jugularis binnen 10 Min., also bis 12 h. 35 m. injicirt.
12 h 25 m bis 12 h 35 m	21,484	1 : 13,1215	
12 h 35 m bis 12 h 45 m	16,757	1 : 10,2284	
12 h 45 m bis 12 h 55 m	13,022	1 : 7,9533	
12 h 55 m	—	—	Indigoinjection in die V. jugularis, im Ganzen 25 ccm in 5 Min.
12 h 55 m bis 1 h 5 m	13,678	1 : 8,3534	
1 h 8 m	—	—	Das Thier getödtet. Alle Harne eiweissfrei. Die Niere sofort mit absolutem Alkohol von der Art. renalis aus durchspült.

Befund: Makroskopisch. Die Rinde bläulich, mit hellen Strängen durchzogen. Das Mark etwas heller blau gefärbt.

Mikroskopisch. Manche Glomeruli schwach diffus bläulich gefärbt. In den Tubuli contorti findet man selten einige Epithelkerne schwach gefärbt, im Lumen sieht man Farbstoffkrystalle. Die Tubuli recti enthalten Indigoniederschläge.

Aus diesem Experiment ergiebt sich, dass Natrium nitricum dem Körper viel mehr Wasser entzieht, als mit der Injection demselben zugeführt war, was schon v. Limbeck[1]) constatirt hat; dass es fernerhin wahrscheinlich die resorbirende Kraft der Epithelien der Tubuli contorti etwas vermindert, was aus der schwachen Färbung der Epithelkerne hervorgeht. Durch die Entziehung des Wassers aus dem Thierkörper werden im Blute die günstigen osmotischen und Filtrationsbedingungen geschaffen, welche sich später im Glomerulus geltend machen.

Maassgebend für die Art der Diurese ist die Beschaffenheit und die Menge des angewandten Salzes; je mehr diuretisches Salz den Säften des Organismus zugeführt wird, desto grösser wird der Wasserverlust und dadurch auch die Diurese.

Anschliessend lasse ich auch ein Protokoll folgen, welches ich bei einem Versuch am Hunde mit Natrium nitricum erhalten habe.

Versuch VI. 8. Februar 1893. Salpetersaures Natron. Männlicher Hund von 6200 g Körpergewicht.

Zeit	Harnm. in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Reaction des Harns	Bemerkungen
10 h 45 m	—	—	—	1 g Chloralhydratlösung in 10 ccm Wasser.
11 h 35 m	—	—	—	0,5 g Chloralhydratlösung in 5 ccm Wasser.
12 h — m	—	—	—	1 g Chloralhydratlösung in 10 ccm Wasser, zusammen also 2,5 g Chloralhydrat in 25 ccm Wasser in den Magen eingegossen.
12 h 40 m	—	—	—	Der Hund liegt in tiefer Narkose.
12 h 45 m	—	—	—	Einführung der Ureterencanülen.
12 h 50 m bis 1 h	0,606	} 0,599 = 1	sauer	
1 h — m bis 1 h 10 m	0,592		sauer	
1 h 10 m	—	—	—	Beginn der Injection von 5 proc. wässriger Natrium nitricum-Lösung in die linke V. jugularis. Im Ganzen wurden 60 ccm in 25 Min. injicirt, also bis 1 h. 35 m.
1 h 10 m bis 1 h 20 m	7,750	1 : 12,954	sauer	
1 h 20 m bis 1 h 30 m	24,116	1 : 40,27	sauer	
1 h 30 m bis 1 h 40 m	22,714	1 : 37,919	alkal.	

1) Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. 1889. S. 69.

Zeit	Harnm. in 10 Min. in g ausgedrückt	Steigerung d. Harnm., die Norm = 1	Reaction des Harns	Bemerkungen
1 h 40 m	—	—	—	Beginn der Indigoinjection; im Ganzen 60 ccm in 12 Min., also bis 1 h. 52 m.
1 h 40 m bis 1 h 50 m	8,390	1 : 14,006	alkal.	In 2 Min. wird der Harn blau gefärbt.
1 h 50 m bis 2 h — m	7,915	1 : 13,205	alkal.	
2 h — m	—	—	—	Das Thier wird getödtet. Die Niere sofort mit absolutem Alkohol von der Arteria renalis aus durchspült. Sämmtliche Harnproben eiweissfrei.

Befund: Makroskopisch. Die Rinde ziemlich tief blau. Die Grenzzone gelblich. Das Mark blau.

Mikroskopisch. Die Glomeruli farblos. Einige Epithelkerne schwach bläulich gefärbt. In den Tubuli recti findet man Farbstoffniederschläge.

Aus diesem Versuch entnehmen wir, dass wir die Salzdiurese bei Hunden hervorrufen können, bei Thieren, welche auf Coffein kaum reagirt haben. Wir können also mit Bestimmtheit schliessen, dass diese beiden Arten von Diurese verschieden sind. Die eine nämlich, die Salzdiurese, hat ihren Angriffspunkt im Blute, die andere dagegen, die Coffeindiurese, beeinflusst hauptsächlich die resorbirenden Eigenschaften der Tubuli contorti in der Niere. Ferner können wir schliessen, dass die „lähmende" Eigenschaft des Natrium nitricum sehr schwach ist, da wir bei Hunden ab und zu die Epithelkerne der Tubuli contorti schwach gefärbt finden. Aus diesem Protokoll dürfen wir endlich noch einen Schluss machen, nämlich, dass die saure Reaction des Harnes eine vergängliche Erscheinung ist und wahrscheinlich nur so lange dauert, als der Vorrath an sauer machenden Salzen im Blute ausreicht. Derselbe Umschlag der sauren Reaction des Harnes in alkalische ist schon früher constatirt worden bei der Kochsalzdiurese (Falk und Gruber) und nachher von Rüdel[1]) bei der Untersuchung verschiedener Diuretica.

Der Befund, dass bei schwächerer Diurese die Hunde sauren Harn[2]), bei stärkerer alkalischen absondern, spricht auch zu Gunsten der Ludwig'schen Theorie, da bekannt ist, dass die Säuren und

1) Ueber den Einfluss der Diurese auf die Reaction des Harns. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI.

2) Die saure Reaction des Harns lässt sich nach Maly auf die sauren Phosphate zurückführen.

saure Körper ein grösseres Diffusionsvermögen als die neutralen Substanzen besitzen und deswegen zuerst ausgeschieden werden. Auch ist erklärlich, weshalb Dreser[1]) bei seinen Experimenten mit säurebeständigem Fuchsin (Fuchsinsulfosäure = Rubinsäure) bei schwacher Diurese die Tubuli sauer, dagegen bei stärkerer Thätigkeit alkalisch gefunden hat. Dass dagegen im Knäuel die Reaction nicht zu Stande kam, ist auch begreiflich, da die hier secernirte Flüssigkeit sehr schwach sauer reagirt, ebenso aber, dass in den Tubuli infolge der Concentration des Harnes die saure Reaction deutlicher auftritt.

Ich wende mich jetzt zu der Kochsalzdiurese und beginne mit Vorlegung eines Kaninchenversuches.

Versuch VII. 23. Februar 1893. Chlornatrium. Männliches Kaninchen von 2040 g Körpergewicht.

Zeit	Harnmenge in g pro 10 Min.	Steigerung d. Harnmenge, die Norm = 1	Bemerkungen
9 h — m	—	—	Das Thier bekommt 1 g Chloralhydrat in 10 ccm Wasser gelöst in den Magen mittelst Sonde.
9 h 20 m	—	—	Einführen der Ureterencanülen.
9 h 20 m bis 9 h 32 m	0,410	} 0,2585 = 1	
9 h 32 m bis 9 h 42 m	0,199		
9 h 42 m	—	—	25 ccm einer wässrigen Kochsalzlösung von 5 Proc. in die Vena saphena binnen 10 Min., also bis 9 h. 52 m.
9 h 42 m bis 9 h 52 m	7,610	1 : 29,559	
9 h 52 m bis 10 h 2 m	10,420	1 : 40,309	
10 h 2 m bis 10 h 12 m	12,150	1 : 47,000	
10 h 12 m	—	—	Indigoinjection in die Vena jugularis 20 ccm in 6 Min., also bis 10 h. 18 m.
10 h 12 m bis 10 h 22 m	8,640	1 : 33,429	
10 h 52 m	—	—	Das Thier wird getödtet. Die Niere sofort mit absolutem Alkohol von der Art. renalis aus durchspült. Alle Harnproben reagiren alkalisch und sind eiweissfrei.

Befund: Makroskopisch. Die Rinde blau gefärbt, das Mark dagegen etwas heller.

Mikroskopisch. Die Glomeruli farblos. Die Epithelkerne der Tubuli contorti nur an manchen Stellen schwach bläulich gefärbt; im Lumen der Tubuli contorti findet man spärliche Indigokrystalle. In den Tubuli recti liegen einige compactere Farbstoffniederschläge.

Aus diesem Versuch, wie aus einer ganzen Reihe anderer, sieht man, dass die Kochsalzdiurese in Bezug auf die Färbung von der

1) Histochemisches zur Nierenphysiologie. Zeitschr. f. Biologie. N. F. Bd. III. 1885. S. 41.

Natrium nitricum-Diurese sich nicht unterscheidet. Man findet ab und zu sowohl bei Kochsalz als auch bei Natrium nitricum die Epithelkerne der Tubuli contorti nicht gefärbt, nämlich wenn man die Indigoinjection zur Zeit der grössten Diurese gemacht und das Thier kurz danach getödtet hat. Aus diesen Befunden kann man schliessen, dass die Verminderung der resorbirenden Kraft der Epithelien der Tubuli contorti bei diesen Substanzen wahrscheinlich sehr schwach und vergänglich ist.

Als Anhang zu diesem Kapitel möchte ich ein Versuchsprotokoll mit Natrium aceticum anfügen.

Versuch VIII. 14. Januar 1893. Essigsaures Natron. Weibliches Kaninchen von 2050 g Körpergewicht.

Zeit	Harnmenge in g pro 10 Min.	Steigerung d. Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkungen
10 h 30 m	—	—	1 g Chloralhydrat in 10 ccm Wasser gelöst in den Magen mittelst Sonde eingegossen.
12 h — m	—	—	Einführen der Canülen in die Ureteren.
12 h 5 m bis 12 h 15 m	2,782	2,637 = 1	
12 h 15 m bis 12 h 25 m	2,482		
12 h 25 m	—	—	Das Thier bekommt 25 ccm einer 5proc. wässrigen Lösung von Natrium aceticum in den Magen.
12 h 25 m bis 12 h 35 m	1,415	1 : 0,5365	
12 h 35 m bis 12 h 45 m	8,641	1 : 3,276	
12 h 45 m bis 12 h 55 m	7,984	1 : 3,002	
12 h 55 m	—	—	Injection einer kalt gesättigten Indigolösung, 22 ccm in 10 Min., in die Vena jugularis. Nach d. Beginn der Injection wird der Harn in 3 Min. blau, in 6 Min. enthält er blaue Flocken.
12 h 55 m bis 1 h 5 m	6,004	1 : 2,276	
1 h 10 m	—	—	Thier getödtet. Die Nieren sofort mit absolutem Alkohol von der Art. renalis aus durchspült.

Befund: Makroskopisch. Die Rinde ziemlich tief blau gefärbt. Grenzzone heller. Das Mark bläulich.

Mikroskopisch. Alle Glomeruli farblos. Die Epithelkerne der Tubuli contorti nicht gefärbt, im Lumen Farbstoffkrystalle. In den Tubuli recti findet man wenige Farbstoffniederschläge.

Dieser Versuch hat uns gezeigt, dass auch die Salze, welche im Körper eine Umsetzung erleiden nach der Resorption vom Magen aus, auf gleiche Weise die Färbung beeinflussen können, wie die übrigen

Salze. Bei diesem Versuche, wie bei zwei anderen, waren die Epithelkerne der Tubuli contorti nicht gefärbt, dagegen bei drei anderen, wo die Indigolösung etwas später, also zur Zeit der Abnahme der Diurese injicirt wurde, kam nur eine äusserst schwache Färbung dieser Gebilde zum Vorschein. Die Diurese nach Natrium aceticum hatte ihr Maximum rasch erreicht und nahm schnell wieder ab.

Allgemeine Schlussbemerkungen über die Diuretica.

Ich schicke voraus, dass ich hier nur über den Einfluss der eigentlichen Diuretica auf die Niere selbst sprechen möchte, dagegen andere Wirkungen dieser Körper, die nebenbei auch unterstützend für die Diurese wirken können, wie z. B. Beeinflussung des Centralnervensystems oder der Herzaction, unberücksichtigt lassen werde. Ebenso habe ich nicht die Absicht, andere Körper, die indirect auch harntreibend wirken können, z. B. Digitalis u. dgl., hier zu besprechen. — Meine Resultate sind an chloralisirten Thieren, wo der Blutdruckeinfluss möglichst beseitigt war, gewonnen, um eine klarere Uebersicht über die localen Wirkungen der Diuretica in der Niere zu gewinnen. Nach diesen localen Einflüssen können die eigentlichen Diuretica in 3 Gruppen eingetheilt werden. Zur ersten Gruppe rechne ich die Salze, welche hauptsächlich die osmotischen und Filtrationsvorgänge im Glomerulus begünstigen und wahrscheinlich nebenbei bei stärkerer Concentration auch die resorbirende Eigenschaft der Epithelien der Tubuli contorti verringern können. Dazu gehören viele Salze, welche, sowohl in den Magen als auch direct in die Blutbahn eingeführt, starke Diurese hervorzurufen im Stande sind. Diese Körper schaffen durch ihre osmotischen Eigenschaften zuerst im Blute die Bedingungen, welche dann im Glomerulus ein Steigen des osmotischen, resp. Filtrationscoefficienten verursachen.

Die Salze sind also im Stande, den Organismus seines Wassers noch dann zu berauben und die Diurese hervorzubringen, wann alle übrigen harntreibenden Mittel uns im Stiche gelassen haben. Ich muss jedoch erwähnen, dass, wie bekannt, ein wesentlicher Unterschied zwischen der diuretischen Wirkung vom Darm und vom Blute aus besteht, und dass ferner nicht alle Salze in gleichem Grade die „betäubende" Wirkung auf die Epithelien der Tubuli contorti besitzen. Etwas ausführlicher darüber werde ich an anderem Orte berichten.

Als Prototyp der zweiten Gruppe kann das Coffein und verwandte Substanzen, z. B. Theobromin, dienen; diese paraly-

siren das Resorptionsvermögen der Tubuli contorti und verursachen auf solche Weise die Diurese. Bei den Substanzen dieser Gruppe ist die Steigerung des Filtrations-, resp. osmotischen Coefficienten im Glomerulus beinahe ausgeschlossen. Die Diurese kommt hier langsamer zum Vorschein, hält aber um so länger an. Alle diese Substanzen sind nur dann im Stande, die Diurese hervorzubringen, wenn es dem Organismus an „harnfähigen“ Substanzen nicht mangelt.

Die dritte Gruppe steht in der Mitte zwischen diesen beiden, und der Hauptrepräsentant dieser ist der Harnstoff. Er steigert hauptsächlich den osmotischen, resp. Filtrationscoefficienten im Glomerulus, ist aber auch im Stande, bei gewisser Concentration die resorbirende Function der Epithelien der Tubuli contorti zu verringern. Bei ihm ist jedoch die lähmende Eigenschaft im Verhältniss zu Coffein sehr schwach ausgesprochen, auch scheint er nicht so stark wasserentziehend im Blute zu wirken, wie die Salze.

Allgemeine Bemerkungen über die Nierenfunction.

Die Annahme, dass das indigschwefelsaure Natron und alle im Blute präformirten Harnbestandtheile durch den Glomerulus zur Ausscheidung gelangen, ist um so mehr berechtigt, wenn man weiter in Betracht zieht, dass auch andere Stützen der Bowman-Heidenhain'schen Theorie sich als nicht haltbar erwiesen haben. So ist zuerst die Behauptung von Nussbaum [1]), dass die Frösche mit unterbundener Arteria renalis noch Indigo durch die Tubuli contorti ausscheiden, von Adami [2]) widerlegt. Adami hat nämlich gezeigt, dass die Glomeruli nach Unterbindung der Art. renalis, beim Frosche, durch Anastomosen noch spärlich gespeist werden, und dass auf solche Weise das Indigo zur Ausscheidung gelangen kann, also nicht durch die Tubuli contorti. Trotzdem dass diese Untersuchung von Adami im Jahre 1885 ausgeführt ist, wird die Nussbaum'sche Behauptung immer noch gern als Stütze der Heidenhain'schen Theorie angeführt, so z. B. in der schon früher erwähnten Arbeit von Ad. Schmidt, die vor zwei Jahren (1892) erschienen ist. Weitere Stützen, welche von Heidenhain erwähnt wurden, sind die Ab-

1) Fortgesetzte Untersuchungen über die Secretion der Niere. Archiv f. die gesammte Physiologie. Bd. XVII. 1878. S. 580; auch Nussbaum, Ueber den Bau und die Thätigkeit der Drüsen. Archiv f. mikroskopische Anatomie. Bd. XXVII. 1886. S. 442.

2) On the nature of glomerular activity in the kidney. The Journal of Physiology. Vol. VI. 1885. p. 382.



sonderung der harnsauren Salze und des Blutfarbstoffs. v. Wittich[1]) und Meckel[2]) nämlich glaubten nach ihren Beobachtungen an Vögeln und Schnecken annehmen zu müssen, dass die harnsauren Salze das Epithel der Tubuli contorti durchwandern und auf solche Weise zur Ausscheidung gelangen. Jedoch hat die genauere Untersuchung, welche von Bial[3]) in Heidenhain's Laboratorium ausgeführt wurde, gezeigt, dass die harnsauren Salze niemals in den Epithelien sitzen, sondern nur zwischen diesen. Auch der Behauptung Ponfick's[4]) u. A., welche zur Unterstützung der Bowman-Heidenhain'schen Theorie dienen sollte, dass der Blutfarbstoff durch die Tubuli contorti zur Ausscheidung gelange, kann man nicht beipflichten. Denn schon Adams[5]) und auch Ribbert[6]) haben gefunden, dass die Glomeruli das Hämoglobin ausscheiden und dieses von hier aus weiter befördert wird. Ich muss mich ebenfalls auf Grund meiner eigenen Versuche diesen Forschern hier anschliessen. Die Bilder, welche man bei Hämoglobinurie in den Tubuli contorti findet, erinnern unwillkürlich an die Carminausscheidung. Ich möchte hier übrigens erwähnen, dass man das Hämoglobin nicht nur nach Posner[7]) durch die Kochmethode in den Kapseln fixiren kann, wie Adams behauptet, sondern auch mit anderen Fixirungsmitteln, Sublimat und Osmium-Chromsäuremischung.

An der Richtigkeit der Behauptung von Moebius[8]), dass der Gallenfarbstoff durch die Tubuli contorti zur Ausscheidung gelangen solle, wage ich aus vorher gesagten Gründen schon a priori zu zweifeln, habe jedoch selbst darüber keine Experimente gemacht.

Die theoretischen Vorwürfe endlich, welche Heidenhain gegen die Ludwig'sche Theorie in seinem Buche „Physiologie der Absonderungsvorgänge“[9]) ausgesprochen hat, sind meiner Meinung nach keineswegs alle zulässig. So ist z. B. der Vergleich der Glomeruli mit den Capillaren der übrigen Körpertheile (Extremitäten, Speicheldrüse), welche letztere mit steigendem arteriellem Drucke nicht mehr Flüssigkeit filtriren, oder ferner der Vergleich des Glomerulusepithels

1) Virchow's Archiv. Bd. X.

2) Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1846. S. 14; siehe auch Busch, Ebda. 1885.

3) Ein Beitrag zur Physiologie der Niere. Archiv f. die gesammte Physiologie. Bd. XLVII. 1890. S. 116.

4) Citirt nach Heidenhain. Physiol. d. Absonderungsvorgänge. S. 351.

5) Hämoglobinausscheidung in der Niere. Diss. Leipzig 1880.

6) Nephritis u. Albuminurie. Bonn 1881. S. 71.

7) Virchow's Archiv 1880. Bd. LXXIX.

8) Arch. d. Heilk. Bd. XVIII. 1877. S. 84.

9) S. 341 und S. 360.

mit Hornhautepithel, das nach Leber[1]) erfahrungsmässig einen hohen Filtrationswiderstand bietet, nicht zutreffend, weil der Bau und die Function dieser zum Vergleich gezogenen Organe zu different sind. Die Unzulässigkeit dieser Vergleiche geht schon aus den Experimenten von Goll[2]), Cl. Bernard[3]), Eckhard[4]), Ustimowitsch[5]) u. A. hervor, welche bewiesen haben, dass mit steigendem Aortendruck die Harnsecretion steigt, notabene wenn die Nierengefässe nicht contrahirt sind. Aehnliche Erscheinungen finden wir weder bei den Capillaren der übrigen Körpertheile, noch an dem Hornhautepithel bestätigt. Auch der Vorwurf, „die Harnmenge müsste ausnahmslos mit dem Drucke wachsen, was erfahrungsmässig nicht der Fall ist (venöse Stauung)", lässt sich leicht widerlegen, wenn wir bedenken, dass durch die venöse Stauung in der Niere nicht nur die Harnkanälchen und Lymphgefässe comprimirt werden, sondern auch die arteriellen Zuflüsse, was von dem Grade der Stauung abhängt. Unter solchen Bedingungen kann trotz der Steigerung des Druckes selbstverständlich keine Rede von gesteigerter Harnsecretion sein.

Die scheinbar plausible Berechnung von Heidenhain[6]), welche die Inconsequenz der Ludwig'schen Hypothese beweisen soll, dass die Nieren eines Menschen von 75 kg, welcher 6 kg Blut besitzt, 70000 ccm Flüssigkeit durchfiltriren und davon 68000 ccm in den Harnkanälchen wieder resorbiren müssten, fällt weg, wenn wir uns erinnern, dass der Harnstoffgehalt des Blutes nicht unbedeutenden Schwankungen unterliegt und deshalb das Knäuelfiltrat zu bestimmten Tageszeiten viel reicher an Harnstoff sein muss, als Heidenhain angenommen hat.

Trotzdem, dass die Ludwig'sche Theorie den Kern der Wahrheit enthielt, wurde sie in letzter Zeit durch die Theorie von Bowman-Heidenhain zurückgedrängt. Die Ludwig'sche Theorie, welche nur ein Jahr jünger ist als die Bowman'sche, wurde zu einer Zeit aufgestellt, wo viele Untersuchungen noch nicht existirten; deshalb war sie zu streng mechanisch durchgeführt und konnte uns Manches nicht erklären. Vor allen Dingen fehlte der experimentelle Beweis für die resorbirende Eigenschaft der Epithelien der Tubuli contorti; ferner blieb auch unverständlich, weshalb das Verhältniss,

1) Archiv f. Ophthalmologie. Bd. XIX. 2. S. 125.
2) Zeitschr. f. rat. Med. N. F. IV. S. 86. 1854.
3) Leçons sur les liquides de l'organisme. II. 1859. p. 157.
4) Beiträge zur Anatomie und Physiologie. V. 1870. S. 153.
5) Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1870. 12. Dec.
6) Physiol. der Absonderungsvorgänge. S. 342.

in welchem sich die Absonderungsgeschwindigkeit des Wassers und des Harnstoffes änderte, nicht immer das gleiche war, auch weshalb aus alkalisch reagirender Flüssigkeit eine sauer reagirende ausgeschieden wird.

Mit der Annahme einer „vitalen" Thätigkeit der Epithelien der Tubuli contorti waren natürlich alle Schwierigkeiten beseitigt und weiteres Forschen nicht nothwendig.

Ich hoffe, dass es mir durch die oben beschriebenen Experimente gelungen ist, einen Beweis zu liefern, dass die Thätigkeit der Epithelien der gewundenen Kanälchen vorwiegend in der Resorption besteht; ferner habe ich durch Feststellung der lähmenden Eigenschaften des Coffeins, des Harnstoffs und der Salze eine Erklärung geliefert, weshalb das Verhältniss zwischen Wasser- und Harnstoffabsonderung wechseln kann. Nach allen diesen experimentellen Thatsachen, glaube ich, ist die Theorie Bowman-Heidenhain nicht haltbar. Auch sprechen gegen sie noch viele andere, auch anatomische und mechanische Momente. So sehen wir bei Thieren, welche mit dem Wasser sehr sparsam umgehen, die ich als „Wassersparer" bezeichnen will, z. B. beim Hunde, die Tubuli contorti sehr lang und mit stark entwickeltem Stäbchenepithel ausgekleidet; wir finden dagegen umgekehrte Verhältnisse bei Thieren, welche auf diese Art der Sparsamkeit nicht angewiesen sind, wie z. B. bei Fröschen und Fischen.[1]) Diese Thiere leben entweder beständig im Wasser oder verbringen den grössten Theil ihres Daseins in demselben oder in einer Umgebung, welche reichlich mit Wasserdämpfen gesättigt ist; deshalb besitzen sie eigentlich gar keine oder nur rudimentär entwickelte Eindickungsorgane, d. h. Tubuli contorti. Thatsächlich finden wir bei Säugethieren im Gegensatz zu anderen Thierklassen (hauptsächlich Vögeln, Amphibien und Fischen) die Tubuli contorti im Bau abweichend und mit differentem Epithel ausgekleidet, und schon allein aus diesem Grunde können wir schliessen, dass die Function dieser Organe nicht auf gleicher Stufe steht. Der Versuch bestätigt auch unsere Annahme, und wir finden z. B. beim Frosche nach der Indigoinjection keine Färbung der Epithelkerne in den gewundenen Kanälchen, was uns zu schliessen erlaubt, dass hier die resorbirende Kraft der Epithelien, wenn sie überhaupt existirt, sehr gering ist. Noch eine Thatsache spricht dafür, nämlich dass wir beim Frosche (R. temporaria) nicht im Stande sind, eine eigentliche Coffeindiurese hervorzurufen.

1) Vgl. auch C. Hüfner, Zur vergleichenden Anatomie und Physiologie der Harnkanälchen. Leipzig 1866.



Die Unterschiede in der Function der Tubuli contorti sehen wir nicht nur bei so entfernt stehenden Thieren, sondern selbst unter Säugethieren findet man merkbare quantitative Abweichungen.

Wenn wir ferner mechanische Momente berücksichtigen wollen so wissen wir, dass das Stäbchenepithel mit dem Bürstenbesatz eine Art von Capillaren bilden, in welche die Flüssigkeit hineingesogen wird. Der Abscheidung dagegen bieten solche Capillaren grossen Widerstand und würden deshalb nicht zweckmässig sein. Vielleicht finden wir aus diesem Grunde ähnliche Gebilde nur in den Organen, deren Hauptaufgabe die Resorption ist, z. B. im Darm. Ebenfalls spricht für die Ludwig'sche Theorie die merkwürdige Quellbarkeit des Epithels der Tubuli contorti, im Gegensatz zu der in anderen Epithelien, auf welche Heidenhain selbst die Aufmerksamkeit lenkte.

Ich kenne also keine Thatsache, welche ich nicht mit der oben geschilderten Theorie in Einklang bringen könnte, und sogar die früher unbegreifliche Erscheinung, dass eine alkalische Flüssigkeit wie das Blut einen sauren Harn liefert, ist nach der interessanten Entdeckung Maly's und Posch's [1]) klar geworden. Maly hat gemeinschaftlich mit Posch gezeigt, dass aus einem Lösungsgemenge von alkalischem Dinatriumphosphat (PO_4Na_2H) und saurem Mononatriumphosphat (PO_4NaH_2), bei der Dialyse durch thierische Membranen oder Pergamentpapier, das letztere Salz in vorwiegender Menge hindurchgeht. Da nun in dem Blute unter Einwirkung von Kohlensäure, Harnsäure u. s. w. aus dem Dinatriumphosphate saures Phosphat entsteht, also im Plasma beide Salze gleichzeitig vorkommen, so ist die saure Reaction des Harnes durch blosse Membrandiffusion erklärlich. Auch ist begreiflich, weshalb die Mittel, welche die Herzthätigkeit anregen, diuretisch wirken können.

Das Ergebniss vorstehender Arbeit ist:

1. Die Niere ist ein Regulirorgan, welches in unserem Organismus vor allen Dingen den Salz-, dann aber auch den Wassergehalt regulirt: sobald die Menge dieser Substanzen im Körper über ein gewisses Maass gestiegen ist, tritt erhöhte Thätigkeit der Niere ein; dies ist der Hauptgrund, dass die Nierenthätigkeit nicht constant bleiben kann.

2. Die secretorische Thätigkeit der Niere beginnt im Glomerulus, in welchem nicht nur Wasser, sondern auch alle im Blute präformirten „harnfähigen" Salze, frei circulirende Eiweissstoffe ebenso wie Carmin und Indigo abgesondert werden.

1) R. Maly, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 174. 1877.



3. Der Glomerulus ist im Wesentlichen ein Filter mit veränderlicher Oberfläche (Contraction der Gefässe, z. B. bei Rückenmarksreizung u. s. w.), deshalb kommen bei ihm die Gesetze der Osmose und Filtration zur Geltung.

4. Neben dem Filtrationsapparat existirt in der Niere ein Eindickungsapparat, bestehend vorwiegend aus den Tubuli contorti. Ich sage vorwiegend, da ich aus teleologischen Gründen vermuthe, dass auch die Tubuli recti, sowie die sämmtlichen Harnwege an der Resorption betheiligt sind, wahrscheinlich jedoch in viel schwächerem Grade, als die gewundenen Kanälchen.

5. Da das Blut durch den beständigen Verlust an Salzen und Wasser seine Zusammensetzung ändert, so wird auch dadurch seine Circulationsgeschwindigkeit und damit die Diurese fortwährend verändert; denn es ist die diuretische Leistung des Glomerulus nicht nur vom Drucke, sondern auch von der Circulationsgeschwindigkeit abhängig.[1]) Die Aenderung der Circulationsgeschwindigkeit übt zwar auch einen Einfluss auf den Blutdruck und umgekehrt, jedoch gehen beide Erscheinungen nicht parallel.

6. Dafür, dass die Harnkanälchen auch eine absondernde Thätigkeit besitzen, spricht bis jetzt keine feststehende Beobachtung, obwohl es an sich nicht unmöglich ist; jedoch ist diese Function, wenn sie überhaupt existirt, wahrscheinlich sehr gering.

7. Die Harnmenge hängt also nicht nur von der Function des Glomerulus, sondern auch von der resorbirenden Eigenschaft der Harnkanälchen und sogar der Harnwege ab.

8. Die eigentlichen Diuretica können die Nierenthätigkeit auf zweierlei Weise beeinflussen: entweder steigern sie die Thätigkeit im Glomerulus, oder sie schwächen die resorbirende Kraft der Epithelien der Tubuli contorti, oder Beides zu gleicher Zeit.

9. Die Diurese nach Coffein und anderen Substanzen, welche die resorbirende Thätigkeit der Harnkanälchen verringern resp. lähmen, kann nur dann ausgiebig zu Stande kommen, wenn es dem Organismus an „harnfähigen“ Substanzen nicht mangelt. Die Diurese nach Salzen kommt dagegen auch dann ausgiebig zum Vorschein, wenn die eben erwähnten Stoffe versagt haben, weil durch sie im Blut und in den anderen Geweben die erforderlichen Bedingungen für Osmose und Filtration im Glomerulus geschaffen werden.

10. Alle Mittel, welche auch den Blutdruck oder die Circulations-

---

1) Vgl. auch J. Munk und Senator, Zur Kenntniss der Nierenfunction. Virchow's Archiv. Bd. CXIV. S. 1. 1888.



geschwindigkeit beeinflussen, haben einen secundären Einfluss auf die Nierenthätigkeit, wie z. B. Digitalis.

11. Die saure Reaction des Harnes ist vergänglich und dauert wahrscheinlich nur so lange, als der Vorrath an sauer machenden Substanzen im Blut reicht; dies kann mit Hülfe der von Maly und Posch gemachten Beobachtung erklärt werden.

12. Die Differenzen, welche man in der Nierenthätigkeit bei verschiedenen Thiergattungen findet, sind zum grössten Theil durch den differenten Bau der Niere, hauptsächlich der Tubuli contorti, und auch durch die verschiedene Zusammensetzung des Blutes und anderer Gewebe bedingt.

13. Alle mathematischen Formeln, welche die Thätigkeit der Niere zum Ausdruck bringen sollen, haben bis jetzt keinen Werth.

14. Alle Eiweissstoffe, welche frei im Blute circuliren, werden durch die Glomeruli ausgeschieden. Dabei will ich nicht behaupten, dass nicht unter Umständen auch die Tubuli contorti und recti Albuminstoffe ausscheiden können; aus bekannten Analogien schliessend, glaube ich sogar, dass alle Organe, welche Epithelbekleidung haben, unter pathologischen Bedingungen Eiweiss ausscheiden können.

Marburg i. H., im Juli 1894.

XIV.

Aus dem pathol. Laboratorium von Prof. Stokvis zu Amsterdam.

Beiträge zur Lehre der Immunität und Idiosynkrasie.

Von

Dr. H. Zeehuisen,
I. Assistent des Laboratoriums.

(Mit 9 Curven.)

I. Ueber den Einfluss der Körpertemperatur auf die Wirkung einiger Gifte an Tauben.

Für die Pathologie und die Toxikologie scheint eine systematische Untersuchung des Einflusses der Veränderungen der Körpertemperatur bei einem so hoch temperirten Thiere wie der Taube auf die Wirkung toxischer Substanzen nicht weniger wichtig, als die analogen, neuerdings von Gibier, Metschnikoff, Rohrschneider, Bollinger, Davaine, Koch, Wagner u. A. bei Kaltblütern und Säugethieren angestellten Versuche über Milzbrand. Vor Allem war die Immunität des Frosches gegen Milzbrand, welche vor wenigen Jahren von Bollinger, Davaine und Koch gefunden war, bisher Gegenstand der Untersuchung gewesen. Gibier und Metschnikoff riefen bei Fröschen durch Versetzen in lauwarmes Wasser (35—37° C.) eine relativ grosse Empfindlichkeit gegen Milzbrand hervor, während Rohrschneider[1]) durch Modification des Versuchsverfahrens den tödtlichen Ausgang der Milzbrandinfection am Frosche schon bei 28° C. erhielt, indem er die Thiere im Brutofen erwärmte und intraperitoneale Injectionen vornahm.

In einem gewissen Gegensatze zu diesen Ergebnissen stehen die Resultate der Wagner'schen Versuche (unter Metschnikoff's

---

1) Ziegler's Beiträge. Bd. IX. Heft 3.

Leitung im Institut Pasteur). Letzterer fand die Immunität des Huhnes gegen Milzbrand insofern von der Eigentemperatur desselben abhängig, als sie durch Abkühlung dieses Thieres aufgehoben werden kann; das unter gewöhnlichen Verhältnissen gegen Milzbrand refractäre Huhn geht unter diesen Umständen an dieser Krankheit zu Grunde.

Die bei der Anstellung der genannten Infectionsversuche benöthigte Dauer der Temperaturveränderungen ist in der Regel eine ziemlich grosse, so dass den Versuchsthieren dadurch zu viel geschadet wird. In den toxikologischen Versuchen hingegen ist die relativ kurze Zeit, welche zwischen der Application der toxischen Substanz einerseits und dem Ablauf des Erkrankungsbildes andererseits verläuft, ein für das Studium des Einflusses der Abkühlung und der Erhitzung nicht zu unterschätzender Vortheil. Die Dauer der Abkühlung und der Erhitzung der Versuchsthiere kann letzterenfalls so kurz genommen werden, dass der schwächende Einfluss dieser Procedur auf dieselben nur relativ gering ist und die Einwirkung des betreffenden Giftes auf die erhitzten und abgekühlten Thiere ohne Weiteres verfolgt werden kann.

Einen zweiten Anhaltspunkt meiner Untersuchungen bildete ein bekanntes Factum. Die so hoch temperirte Taube ist namentlich gegen die Wirkung narkotisirender Substanzen, insbesondere des Morphiums, höchst refractär. Daher wählte ich das Morphium und das demselben nahestehende Apomorphin zum Gegenstand einer Untersuchung nach den diese Immunität beherrschenden Bedingungen.

Wie später gezeigt werden wird, hat die Immunität der Taube gegen die Morphinwirkung sich als eine nur relative herausgestellt. Während bisher angenommen wurde, dass die Taube durch Morphinapplication absolut nicht in Narkose versetzt werden konnte, ergaben meine (gleichzeitig mit einigen unter Falck's Leitung angestellten) im April 1891 in holländischer Sprache publicirten Untersuchungen, dass die Application grösserer Mengen bei der Taube einen gewissen Grad der Narkose hervorruft. Wenn man die zur Auslösung dieser narkotisirenden Wirkung erforderlichen Giftmengen mit denjenigen vergleicht, welche gewöhnlich beim Menschen und bei Hunden applicirt werden, so ergeben sich erstere als ungleich höher. Während am Menschen (Körpergewicht 70 kg) schon nach der subcutanen Application von 20 mg salzsauren Morphins, also nach ungefähr 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht, sehr deutliche narkotisirende Wirkungen wahrgenommen werden, und ebenso der Hund (Körpergewicht = 10 kg) durch die Injection derselben Menge

deutlich beeinflusst wird (also nach 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht), braucht man andererseits bei der Taube (Körpergewicht = 1/3 kg) ein Minimalquantum von 10—15 mg, also von 30—45 mg pro Kilogramm Körpergewicht, zur Hervorrufung einer geringen Betäubung, und erzielt man durch die Application der zehnfachen Menge — welche in der Regel noch sehr gut vertragen wird — nur einen mässigen Grad der Narkose. [1])

Dieses Factum stimmt nicht mit der bisherigen Lehre der absoluten angeborenen Immunität. Die Taube erscheint zwar in hohem Maasse unempfänglich für die Morphiumwirkung, doch ist die Corticalsubstanz dieses Thieres nicht vollständig reactionslos gegen dieselbe. Die corticalen Bewusstseinscentren der Taube werden durch das Morphin wenigstens in leichtem Grade afficirt.

Aus diesen Betrachtungen ergiebt sich also die Frage, inwiefern die Immunität der Taube gegen Morphin-, resp. Apomorphinapplication vielleicht mit der hohen Körpertemperatur dieses Thieres zusammenhängen könnte. Bei der Beantwortung derselben soll selbstverständlich die Wirkung dieser Alkaloide selbst auf die Körpertemperatur nicht ausser Acht gelassen werden; dieselbe complicirt nämlich die Verhältnisse, welche durch die Application dieser Gifte bei abgekühlten, resp. erhitzten Thieren erzeugt werden.

Behufs Erzielung einer energischen Abkühlung wurden die Tauben in ein mit Wasser gefülltes cylindrisches Gefäss eingetaucht und mittelst einer dasselbe umfassenden offenen Glasglocke aus dickem, hartem Glas verhindert, dasselbe zu verlassen. Die Temperatur des nach 30—60 Minuten wieder in die Luft zurückversetzten und mit einem Tuch getrockneten Thieres erreicht in der Regel — wenn die Temperaturherabsetzung höchstens 10—12° C. betragen hat — nach 30—60 Minuten wieder die Norm, und es scheint aus diesem Verfahren für die Thiere an und für sich kein Schaden zu erwachsen. Die während des kalten Bades beobachteten Erscheinungen bestanden in gewissen Respirationsveränderungen. Sofort nach dem Eintauchen in kaltes Wasser werden die Respirationsexcursionen tiefer und nimmt die Respirationsfrequenz zu. Diese Beschleunigung ist in den meisten Fällen eine mässige, in anderen Fällen (bei älteren Thieren) eine geringe; in einzelnen Fällen war dieselbe sehr gross, indem die betreffenden Thiere sehr unruhig waren. Aus

1) Für die Apomorphinbrechwirkung sind die Zahlen folgende: Beim Menschen 10 mg (0,15 mg pro Kilogramm Körpergewicht), bei der Taube 10—15 mg (35 mg pro Kilogramm Körpergewicht).



der Tab. I, welche bei einigen Thieren die Kältewirkungen illustrirt, ergiebt sich, dass z. B. eine Abkühlung um 3° C. die Respirationsfrequenz von 75 auf 94, eine Abkühlung von 10° von 52 auf 79 erhöhte.[1]) Eine sehr energische, mehr als 12° C. betragende Abkühlung führte oftmals eine Verlangsamung der Athmung herbei.[2]) Die noch immer tiefen Athmungsexcursionen wurden zu gleicher Zeit saccadirt, und zwar waren die Inspirationen aus mehreren Absätzen zusammengesetzt. In letzter Instanz — bei fast letaler Temperaturherabsetzung — wurde die Athmung bei einzelnen Tauben sehr unregelmässig, bei anderen, welche vielleicht noch mehr gelitten hatten, äusserst langsam und oberflächlich.[3])

Die nach dem kalten Bade wahrgenommenen Erscheinungen offenbarten sich als ein gewisser Grad von Tremor und als leichte Flügelkrämpfe. Die Athmungsfrequenz kehrte sogar bei sehr energisch abgekühlten Tauben in der Regel weit schneller zur normalen Höhe zurück, als die Körpertemperatur. Indessen sind die Fälle, in welchen dieser Anstieg der Temperatur mehr als 2 Stunden erfordert, sehr selten (vgl. Tab. I, Nr. 6). Der Tremor und die Flügelkrämpfe hielten bei hochgradig abgekühlten Tauben ziemlich lange an (bis 1 Stunde); bei nicht so stark abgekühlten Thieren gingen diese Erscheinungen aber in der Regel bald vorüber.

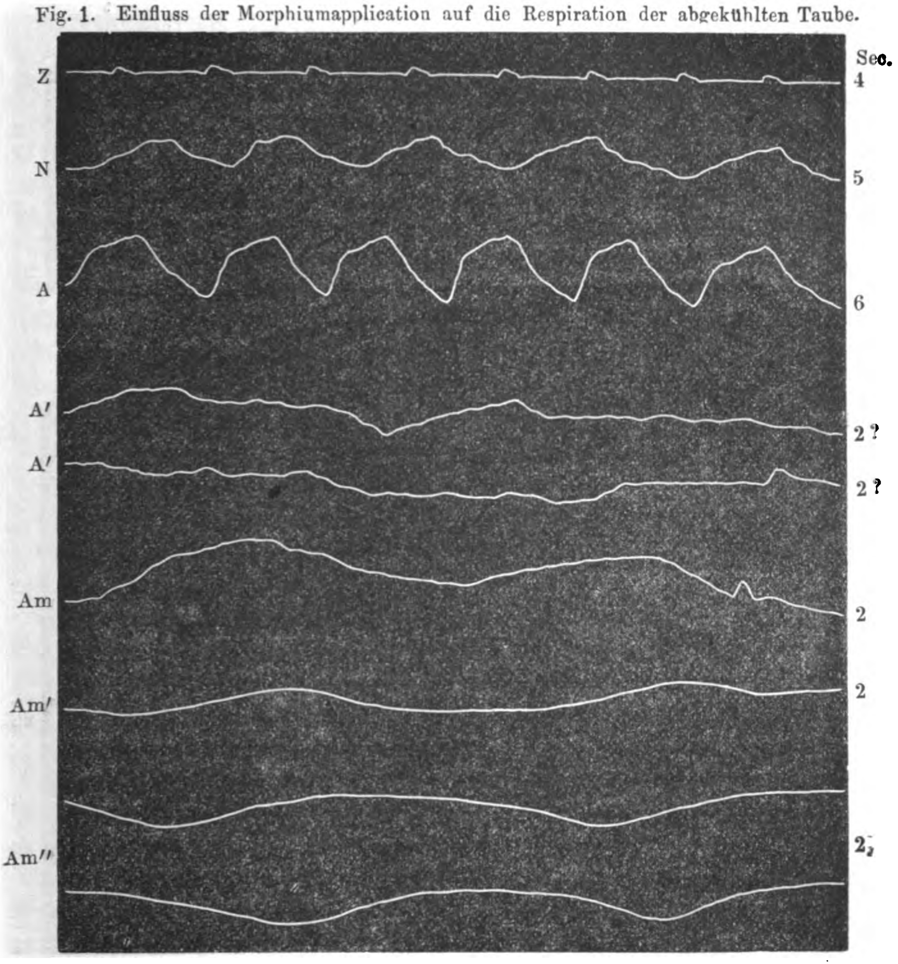
Zur Erhitzung wurden die Thiere in einen ziemlich grossen — die drei Durchmesser betrugen 0,50 m — doppelwandigen eisernen (mit gewöhnlicher Gasflamme erwärmten) Brutkasten versetzt. Der zwischen den Wänden desselben befindliche Raum war zum Theil mit Wasser gefüllt. Die vordere Wand war mit einem grossen gläsernen Fenster versehen, welches die fortwährende Beobachtung des Thieres erlaubte, und bildete zu gleicher Zeit die Thüre des Kastens. Die Ventilation dieses Raumes wurde mittelst einer schornsteinähnlichen grösseren oberen Oeffnung und einiger kleineren in der vorderen Wand hergestellten runden Oeffnungen stets ausgiebig unterhalten. Das Versuchsthier — resp. die zwei durch ein verticales Septum von einander geschieden gehaltenen Thiere — befand sich auf einer in der halben Höhe des Kastens befindlichen horizontalen, aus dickem Eisendraht geflochtenen und mit einem hölzernen Brett bedeckten Platte, so dass dasselbe die Wand des Raumes unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht berührte.

---

1) Vgl. Fig. 4 a a′, und Fig. 1 A.
2 Vgl. Fig. 6 N A, und Fig. 1 A′.
3) Vgl. Fig. 5 a a.

Die Wirkung der Erhitzung offenbarte sich bei der Taube in erster Instanz durch Veränderungen der Respiration, welche sowohl

Fig. 1. Einfluss der Morphiumapplication auf die Respiration der abgekühlten Taube.

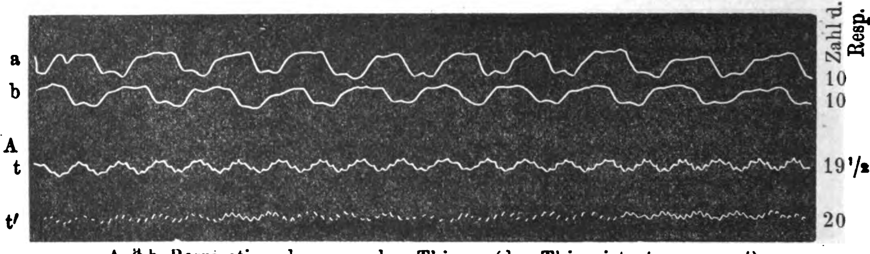


Z Zeit in $^1/_2$ Secunden.
N Respiration der normalen Taube (Temp. 42,1°).
A, A' Respiration der abgekühlten Taube (A = 37° C., A' = 26° C.).
Am, Am', Am'' Respiration der abgekühlten Taube (bis 26° C.) nach Morphium-injection (100 mg pro Kilogramm Körpergewicht).
Am nach 20 Min. (Temp. 28,5° C.)
Am' „ 50 „ „ 31,2° C.)
Am'' „ 80 „ „ 35° C.).

die Frequenz derselben wie die Extensität der einzelnen Inspirationen betreffen. Das Thier zeigt nämlich eine ausserordentliche Er-

höhung der Athmungsfrequenz (Fig. 2), welche mit der von **Richet** an erwärmten Hunden gefundenen „**Polypnoe thermique**"

Fig. 2. Einfluss der Erwärmung auf die Respirationsfrequenz der normalen Taube.



A a b Respiration des normalen Thieres (das Thier ist etwas erregt).
t t' Zeit in 1/5, resp. 1/25 Secunden.

B 14		14
13		±18
12		19
11		18
10		19
9		33
8		30
7		33
6		33
5		29
4		31
3		45
2		42
1		39
t		20

B 1—14: Respiration des erhitzten Thieres. Nr. 1 ist gleich nach der Entfernung des Thieres aus dem Brutofen aufgenommen; zwischen Nr. 9 und Nr. 10 liegt eine Pause von 3 Minuten. Nr. 14 ist ungefähr 10 Minuten nach Nr. 1 erhalten. t Zeit in 1/5—1/25 Secunden.

identisch war, indem die Athmungsfrequenz in der Regel mehr als viermal, bisweilen acht- bis zehnmal höher wurde, als die normale. Diese Polypnoe wechselte anfänglich mit Perioden geringerer Athmungsfrequenz ab, später wurde die Athmungsbeschleunigung constant. Uebereinstimmend mit dieser colossal gesteigerten Frequenz waren die Respirationen so oberflächlich geworden, dass dieselben mit Tremoren des Rumpfes verwechselt werden könnten. Eigentliche Tremoren, welche nach der Abkühlung so deutlich hervortraten, fehlten, wurden aber nach der Herausnahme der Thiere aus dem Brutofen gleichfalls beobachtet.

Obgleich man selbstverständlich bei der Uebererhitzung nur verhältnissmässig geringe Temperatursteigerungen erzielen kann, so betrug dennoch die Temperaturerhöhung, welche in allen Versuchen ohne gefahrdrohende Erscheinungen längere Zeit ertragen wurde, ungefähr 1—3° C. Die Constanz der Körpertemperatur — insofern dieselbe nicht unter dem Einflusse des applicirten Giftes selbst modificirt wurde — war bei den Erhitzungsversuchen ein nicht zu unterschätzender Vortheil, auf welchen in den mit Abkühlung einhergehenden Versuchen — die Injection wurde bei letzteren in der Regel nach der Herausnahme aus dem Wasser vorgenommen — verzichtet werden musste. Dagegen war die zur Vornahme der Giftapplication unumgängliche, sei es auch nur einige Secunden in Anspruch nehmende Herausnahme der Taube aus dem Brutkasten mit gewissen Nachtheilen verbunden, insofern die erhitzten Thiere in diesem kurzen Augenblicke etwas abgekühlt wurden.

Die Erhitzung der Thiere wurde auf zweierlei Weise vorgenommen: dieselbe geschah entweder allmählich, oder schnell. Ersterenfalls wurden die in den noch kalten Brutkasten versetzten Tauben langsam und zu gleicher Zeit mit dem Brutkasten erhitzt; es dauerte dann 4—6 Stunden, bevor die Polypnoe sich in genügender Weise entwickelt hatte und die Körpertemperatur um 1—3° C. gestiegen war. Bei diesem Verfahren verhielten die Thiere sich ruhig, und kam es nur sehr selten zum Erbrechen, was einerseits der allmählichen Erhitzung, andererseits vielleicht der etwas längeren Nahrungsenthaltung zuzuschreiben ist. Die Thiere wurden nämlich in diesem Falle unmittelbar vor dem Anfang der Erhitzung zum letzten Male gefüttert.

Im anderen Versuche wurde der Brutofen zuerst bis zu einer constanten Lufttemperatur von 48—56° C. erhitzt und nachher die Taube hineingesetzt. Die Polypnoe kommt in diesen Fällen schon nach 30—40 Min. zu Stande, öfters tritt Erbrechen ein, sogar bei solchen

Tauben, welche längere Zeit vorher zum letzten Male gefüttert waren; die Thiere sind unruhig und zeigen mitunter geringe Flügelkrämpfe. Eine um 1—2° C. erhöhte Körpertemperatur war jetzt schon nach 30—60 Min. erreicht.

Bei stärkerer Erhitzung treten längere Zeit keine weiteren Erscheinungen hervor; nur erbrechen diejenigen Tauben, welche anfänglich nicht gebrochen haben, in der Regel heftig und wiederholt, ja die anderen Thiere fingen von Neuem an zu erbrechen. Die Unruhe steigt, das Thier geht mit geöffnetem Schnabel und stark gerötheten sichtbaren Schleimhäuten hin und her, von Zeit zu Zeit stolpernd. Leichtere Augenlidkrämpfe treten vorübergehend in die Erscheinung; die Augenlider schliessen und öffnen sich abwechselnd, Flügelkrämpfe werden beobachtet. Schliesslich stürzt das Thier unter allgemeinen Krämpfen, welche nicht nur die Flügel und Hinterpfoten, sondern auch die Rumpfmuskeln betreffen (Opisthotonus), zu Boden; die Respirationsfrequenz verringert sich, die einzelnen Respirationen sind unregelmässiger (Ermüdung des Athmungscentrums). Die Pupillen sind verengert oder werden abwechselnd weiter und enger, nach den Krämpfen bleiben Tremoren und Convulsionen zurück. Indem der Schnabel mitunter durch die Krampfwirkung geschlossen wird, und die Augenlider intensive Krämpfe darbieten, stirbt das Thier, dessen Körpertemperatur jetzt um 5 bis 6° C. über die Norm gestiegen ist (47—48° C.).

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass die hochgradige Erhitzung — es sei der Brutkasten vorher erhitzt oder nicht — fast immer nach einem Stadium der Polypnoe und einem Brechstadium unter Krämpfen zum Tode führt.

Die physiologische Bedeutung der Polypnoe wurde von Richet in geistreicher Weise auseinandergesetzt. Seine Versuche ergaben, dass die in der Zeiteinheit geleistete Athmungsarbeit dieser Thiere durch diese beschleunigte — wenn auch oberflächliche — Athmung beträchtlich vergrössert, der Gasaustausch in den Lungen daher ausgiebiger und infolgedessen der Wärmeverlust ein grösserer wurde. Richet fand in dieser Erscheinung gleichsam ein Bestreben des Thierkörpers, sich auf seiner normalen Körpertemperatur zu erhalten, seine Organe vor der deletären Einwirkung der Hitze zu schützen. Man kann sich die Polypnoe vielleicht auch zum Theil durch den infolge der Temperaturerhöhung vermehrten Stoffwechsel und durch den Reiz der im Körper entstandenen und angehäuften Stoffwechselproducte auf das Athmungscentrum veranlasst denken.

Bei der langsamen Erhitzung nun fing die Polypnoe nur allmählich an, bestand aber im Augenblicke der Giftapplication schon längere Zeit (1—2 Stunden); dieser Compensationsmechanismus war also schon längere Zeit thätig gewesen, während bei der schnellen Erhitzung zwar die Polypnoe mitunter höhere Grade als bei der langsamen erreichte, jedoch weit kürzere Zeit (10—20 Min.) gedauert hatte. Das Athmungscentrum war also bei den schnell erhitzten Tauben noch nicht so zur Erschöpfung disponirt, wie bei den langsam erhitzten Thieren. Andererseits war, wenn man das Erbrechen der schnell erhitzten Thiere berücksichtigt, bei denselben ein Reizungszustand des Brechcentrums vorhanden, welcher zwar selber nicht constant Erbrechen herbeiführte, jedoch zur Auslösung einer durch Application eines Erbrechen erregenden Giftes entstehenden Brechwirkung beitragen konnte.

A. Im Folgenden werden wir zuerst den Einfluss der Abkühlung und der Erhitzung auf die Apomorphinwirkungen und in zweiter Instanz denjenigen auf die Morphiumwirkungen bei der Taube behandeln.

I. Apomorphin. Die Wirkungen des Apomorphins bestehen bei der Taube bekanntlich in Erbrechen und in eigenthümlichen Vorwärtsbewegungen des Schnabels (Zwangsbewegungen). Diese Erscheinungen erfolgen nur nach der Einverleibung kleinerer und mittelgrosser Giftmengen; die Brechwirkung kann mitunter nach der Application kleinerer Mengen ausbleiben; dieselbe war sogar nach grösseren Gaben bei der Taube nicht constant [1]) und ergab sich in hohem Maasse von dem angewandten Präparat abhängig; so war die Brechwirkung eines älteren Präparates weit geringer und weniger constant, als diejenige eines anderen, jüngeren Datums. Die Zwangsbewegungen sind sehr constant und bestehen in der Regel in monotonen Stössen mit dem Schnabel gegen die Wand des Käfigs oder der Glocke. Es scheint sogar mit dem Unterbleiben des Erbrechens ein zeitigeres Auftreten dieser Bewegungen einherzugehen, und umgekehrt beobachtet man mitunter eine gewisse Verspätung derselben nach wiederholten Brechanfällen.

Die weiteren Wirkungen des Apomorphins bestehen bei der Taube in charakteristischen Veränderungen der Respiration und in Herabsetzung der Körpertemperatur. Auch

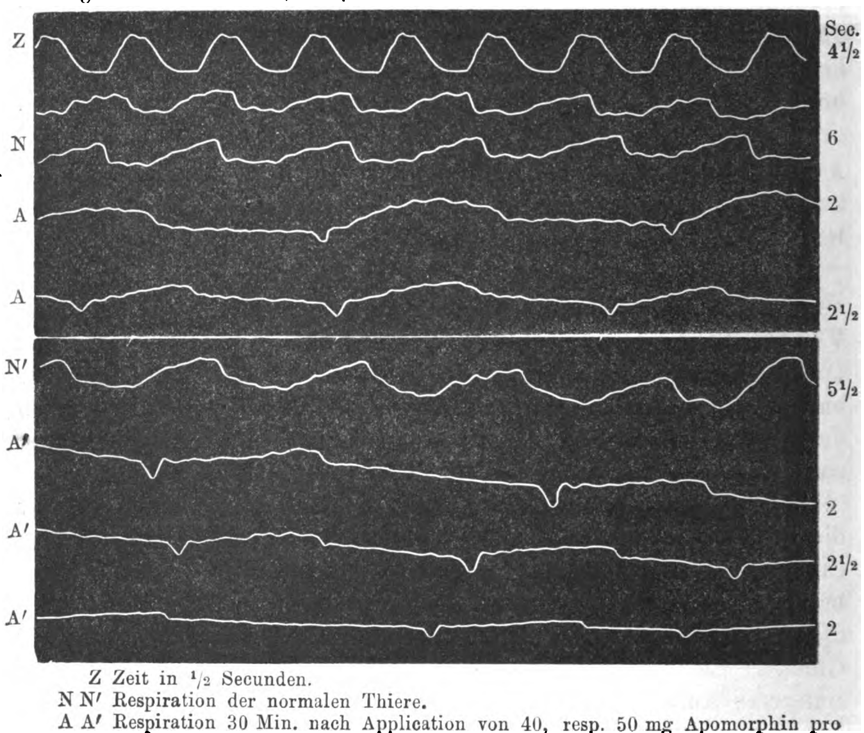
---

1) Die Injection (subcutan) der Versuchsthiere wurde immer mit frischer Lösung vorgenommen. Jede Taube wurde nur einmal injicirt, um Accommodationswirkungen auszuschliessen.



diese Wirkungen treten nur nach der Application kleinerer und mittelgrosser Giftmengen auf. Die Respirationsfrequenz wird beträchtlich verringert; die Exspirationsbewegungen bestehen nach der Injection aus zwei, mitunter aus drei, durch eine längere Pause getrennten Stössen, die Respiration erscheint dadurch für das Auge des Beobachters vertieft. Diese Vertiefung kann selbstverständlich nicht in den mittelst eines einfachen Registrirapparates aufgenommenen Curven vermerkt werden; die übrigen Veränderungen der Respiration sind aus der Fig. 3 ersichtlich, welche zwei mit 40, resp. 50 mg Apo-

Fig. 3. **Einfluss des Apomorphins auf die Respiration der normalen Taube.**



Z Zeit in ½ Secunden.
N N′ Respiration der normalen Thiere.
A A′ Respiration 30 Min. nach Application von 40, resp. 50 mg Apomorphin pro Kilogramm Körpergewicht.

morphin pro Kilogramm Körpergewicht injicirten Tauben 30 Minuten nach der Injection entnommen ist (vgl. auch Tab. III Nr. 1—6).

Die Erniedrigung der Körpertemperatur erreicht nach 1—2 Stunden ihren höchsten Grad und beträgt ad maximum 3 bis 4° C.; nach 15—30 Minuten ist dieselbe in der Regel 1—2° C. Sie ist auch in denjenigen Fällen, in welchen das Erbrechen fehlt, deutlich ausgesprochen (vgl. Tab. III, Nr. 1—6).

Alle diese Wirkungen waren verringert oder fehlten gänzlich nach der Einverleibung grösserer Mengen. Die Hauptwirkung besteht in diesen Fällen in Strychninkrämpfen ähnlichen Krämpfen. Diese Krämpfe beeinflussten die Körpertemperatur in derselben Weise, wie Harnack und Hochheim[1]) für die Krampfgifte gezeigt haben; ebenso war die Respirationsverlangsamung nach der Application grösserer Giftmengen aus gleichen Gründen weniger deutlich als nach derjenigen kleinerer Mengen. Die Erniedrigung der Körpertemperatur wird sogar schon zum Theil compensirt durch die Application solcher Giftmengen, welche erst nach längerer Zeit Krämpfe hervorrufen und noch eine deutliche Brechwirkung auslösen. Die durch die Krämpfe hervorgerufene Erhöhung der Körpertemperatur ist nach der Application sehr grosser Apomorphinmengen mitunter, wie in den Harnack'schen Versuchen, eine sehr grosse, so dass Körpertemperaturen von 44° C. nicht selten sind.

Was nun schliesslich die Wirkung sehr grosser (letaler oder fast letaler) Giftmengen betrifft, so ist dieselbe höchst einfach: nach einer gewissen Periode der Unruhe, der Flügelkrämpfe, treten colossale, mit freien Intervallen abwechselnde Krampfanfälle auf. Die Krampfwirkung bildet hier die einzige Erscheinung. Nur wenn die Thiere mit dem Leben davon kommen, sieht man wiederholte Male nachher die Schnabelbewegungen noch zu Stande kommen. Ebenso kann die Wirkung auf Respiration und Körpertemperatur mitunter in diesen Fällen, wenngleich durch die vorhergehenden Anfälle getrübt, zuletzt noch ausgelöst werden.

Die toxische Giftmenge schwankt zwischen 20 und 80 mg pro kg Körpergewicht für stärker wirkende, zwischen 30 und 150 für schwächer wirkende Apomorphinpräparate; die krampferregende wechselt zwischen 80 und 100 mg (resp. 150—200), die letale Giftmenge beträgt mindestens 100 bis 120 mg (resp. 200—250). Der Tod trat nach Einverleibung von 210 mg eines älteren Präparates nach 31, nach der Application von 385 mg desselben Präparates nach $6^1/_2$ Minuten ein.

a) Der Einfluss der Abkühlung auf die Apomorphinwirkung bei der Taube äussert sich als eine sehr erhebliche Erniedrigung der Schnabelbewegungen (also der psychomotorischen Erscheinungen) und des Erbrechens, während der Ein-

1) Ueber die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXV. S. 16—46.



fluss auf die Respiration und auf die Körpertemperatur nur wenig geschwächt wird.[1]) (Vgl. Tab. II.)

An den stärker abgekühlten Tauben wurden nach etwas grösseren Apomorphinmengen sowohl der Brechact wie die Schnabelbewegungen vermisst, während an den weniger abgekühlten Thieren zwar noch die Schnabelbewegungen ausgelöst wurden, der Brechact sich aber erst spät — nach völliger Erholung des Thieres — zeigte. War die Temperaturerniedrigung eine noch geringere gewesen, so trat das Erbrechen gleichzeitig, vielleicht noch etwas früher, in die Erscheinung, als am normalen Thiere. Die Abkühlung hatte hier nur als Reiz auf die Auslösung des Brechacts eingewirkt. Die in der Tabelle II vorhandenen Versuchsprotokolle sind an und für sich deutlich.

Durch mittel- bis hochgradige Abkühlung (3—15° C.) wird das Zustandekommen der Brechwirkung des Apomorphins völlig verhindert; es kommt dieselbe erst nach der Erholung des Thieres zur Beobachtung. Die Schnabelbewegungen wurden schon nach geringen Abkühlungen stark mitigirt, während dieselben nach hochgradiger Temperaturerniedrigung oft vollständig unterblieben, um während der Erholung des Thieres zuerst schwach, nachher stärker aufzutreten und noch einige Stunden fortzudauern.

Die Tab. III illustrirt den Einfluss des Apomorphins auf die Körpertemperatur und die Respiration des abgekühlten Thieres, welcher vielleicht etwas geringer ist, als beim normalen Thiere, jedoch in den meisten Fällen ein vollständig klarer geblieben ist.

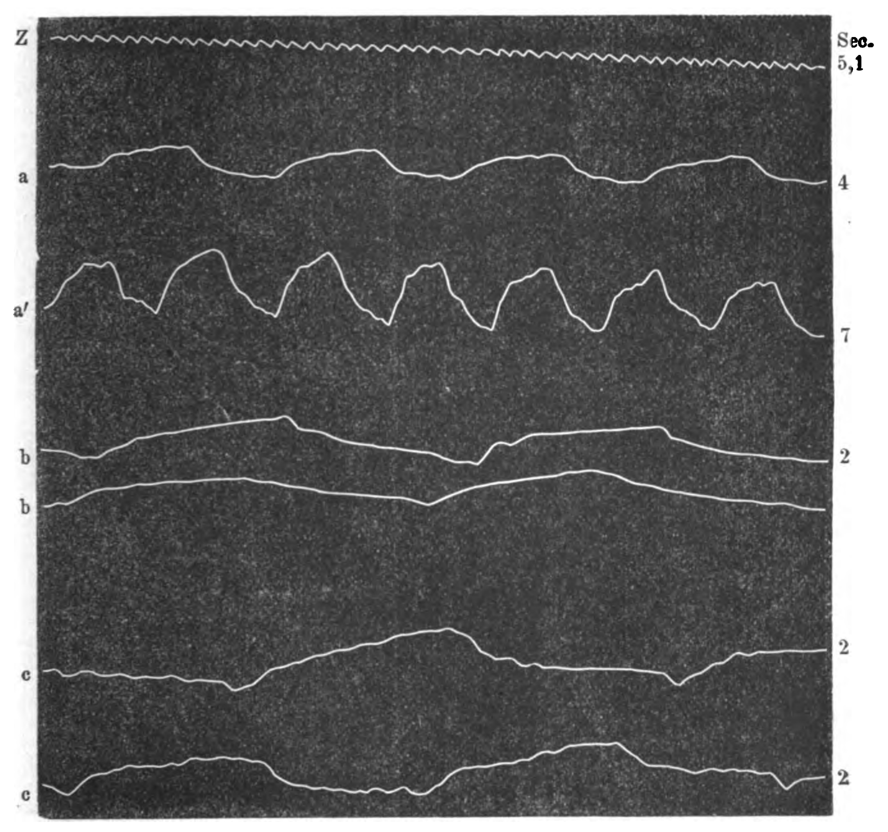
Während die Temperatur der nicht mit Apomorphin behandelten Thiere (vgl. auch die Tab. I) in der Regel schon nach 30—60 Min. zur normalen zurückgekehrt war, begegnen wir in diesen Versuchen mehreren Tauben, bei welchen der hemmende Einfluss des Apomorphins auf die Wiederherstellung der normalen Körpertemperatur sehr gross war. Einzelne abgekühlte Tauben wurden nach der Apomorphinapplication noch einige Minuten in Wasser versetzt; diese Thiere

1) Bei der Verwerthung der Resultate der Apomorphinversuche bei abgekühlten Tauben sind folgende Umstände zu beachten: erstens das Erbrechen, welches eine momentane Beschleunigung der Athmungsfrequenz hervorruft; ferner die Schnabelbewegungen, welche die Regelmässigkeit der Respirationsbewegungen stören; bei den abgekühlten Tauben einerseits die intensiven Tremoren, welche die genaue Aufnahme und Vergleichung der Respirationsfrequenz etwas erschweren, andererseits der Umstand, dass die abgekühlten Thiere zur Registrirung der Respiration aus dem Wasser herausgenommen werden müssen (gewöhnlich geschah die Zählung der Respiration aber an den im Wasser sitzenden Thieren). Die Intensität der Respirationsveränderungen wird dadurch etwas modificirt.



behielten nach der Zurückkehr an die Luft noch ausserordentlich lange ihre niedrige Temperatur bei. In dieser Beziehung wurden mit dem stärker wirkenden Präparat die prägnantesten Resultate erhalten. Auf die sehr stark abgekühlten Tauben wird eine erniedrigende Temperatureinwirkung erst durch grössere Giftmengen erzielt,

Fig. 4. Respirationscurve der abgekühlten Taube nach Apomorphininjection (60 mg pro Kilogramm Körpergewicht des schwächer wirkenden Präparates.)



Z Zeit in 0,1 Secunden.
a Respiration des normalen ruhigen Thieres (41° C.).
a' Respiration des abgekühlten Thieres (31,5° C.).
b b Respiration des abgekühlten Thieres 8 Min. nach der Injection (30° C.).
c c Respiration des abgekühlten Thieres 25 Min. nach der Injection (30,4° C.).

welche zuweilen nicht mehr ertragen werden. In einem Versuch, wo das Thier die Injection überstand, ging die Körpertemperatur desselben nach der Injection sogar noch um einen halben Grad herunter,

obschon die Taube nicht weiter im Wasser gehalten wurde, und hatte sogar nach 50 Min. den ursprünglichen Temperaturgrad nur um 0,3° C. überschritten.

Den Einfluss des Apomorphins auf die Respirationsfrequenz der abgekühlten Taube zeigen die Fig. 4—6; in Fig. 4 ist die Ath-

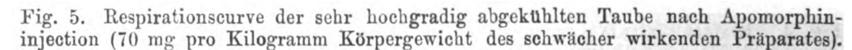
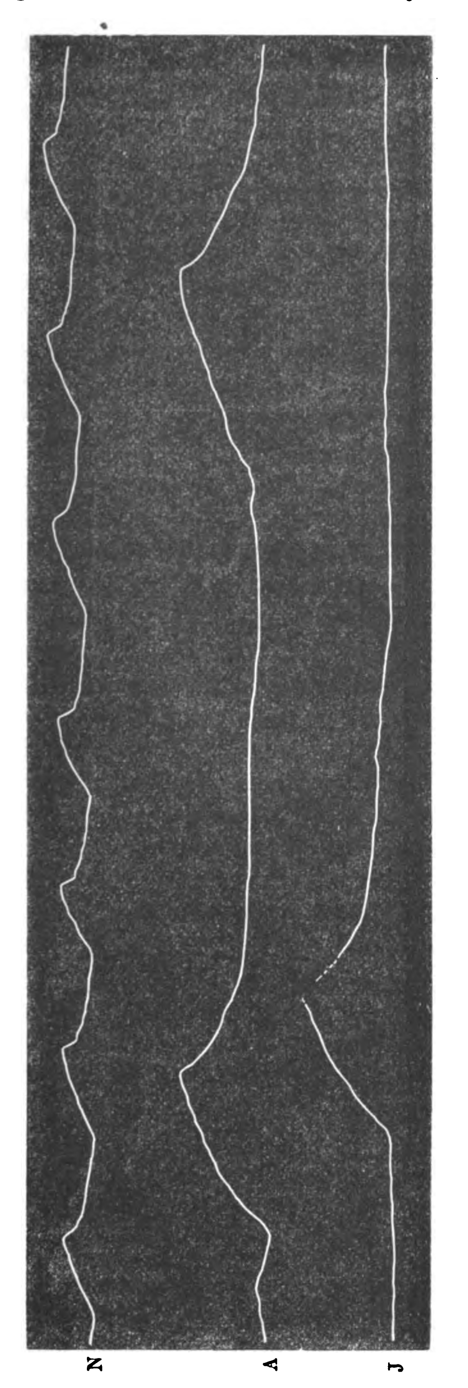


Fig. 5. Respirationscurve der sehr hochgradig abgekühlten Taube nach Apomorphin-injection (70 mg pro Kilogramm Körpergewicht des schwächer wirkenden Präparates).

Z Zeit in 0,1 Secunden.
a a Resp. nach energischer Abkühlung (Temp. < 28° C.).
b b Resp. 15 Min. nach Apomorphininjection (Temp. < 28° C.).
c c = 40 = = = (Temp. 27,7° C.).
d = 60 = = = (Temp. 29,8° C.).

mung vor der Injection beschleunigt, in Fig. 5 unregelmässig, in Fig. 6 sehr verlangsamt; in allen drei Fällen wird die Respiration durch die Injection sehr verändert; in Fig. 4 c und 5 (b) sieht man

Fig. 6. Respirationscurve der sehr hochgradig abgekühlten Taube nach Apomorphininjection.



Curve N, A, J ist um 1/7 der Originalgrösse verkleinert.

Z Zeit in halben Secunden $\left(\frac{8 \times 2}{2} = 8 \text{ Secunden.}\right)$

N Respiration des normalen Thieres.
A Respiration des bis 27° C. abgekühlten Thieres.
J Respiration des abgekühlten, mit 60 mg Apomorphin injicirten Thieres nach 10 Min. (stark wirkendes Präparat).

sogar die typischen Exspirationsstösse in den Curven. Das Thier, welchem Fig. 6 entnommen ist, starb bald nach der Respirationsaufnahme. Die in der Tafel aufgenommenen Zahlen erläutern diese Ergebnisse noch deutlicher.

Nur in einzelnen Fällen sind Ausnahmen auf diese Regel zu verzeichnen, und bei einigen Tauben tritt, wie wir gesehen haben, nach colossaler Abkühlung bald eine mehr oder weniger unregelmässige Respiration auf, oder die Respirationen werden auf der Curve kaum sichtbar; dieser Respirationsmodus wurde mitunter nach kleineren Giftmengen so verändert, dass das Apomorphin gleichsam als Reiz auf die Respiration einwirkt und die Frequenz derselben steigert; vielleicht ist in diesen Fällen (vgl. Fall 3 der Tab. III) eine conträre Giftwirkung im Spiele.

In anderen Fällen war diese Beschleunigung nur eine scheinbare, indem dieselbe an den (nicht injicirten) Controlthieren weit schneller zu Stande kam, als an den Apomorphintauben.

Die auseinandergesetzten Resultate beweisen, dass die Resorption des Apomorphins auch bei dieser hochgradig herabgesetzten Temperatur in normaler oder fast normaler Weise stattgefunden hat, dass aber die Auslösung einiger Erscheinungen Seitens des Centralnervensystems (psychomotorische Corticalcentren und Brechcentrum) nicht zu Stande kommen konnte. Nur einige Male konnte man bei hochgradig abgekühlten Thieren schon bei einer Temperatur von 30,5—31° C. unzweideutige, immerhin noch sehr schwache Schnabelbewegungen beobachten. Die untere Grenzschwelle der Temperatur der Thiere, bei welcher Schnabelbewegungen anfangen, wird also nach meinen Versuchen sowohl durch individuelle Schwankungen, als durch die Grösse der applicirten Giftmenge bedingt.

Bei der Application grösserer (krampferregender) Giftmengen addirt sich die deletäre Wirkung des Giftes zu derjenigen der Abkühlung, indem sie einen weit schädigenderen Erfolg zu Tage fördert (Tab. II, Versuch Nr. 5):

Drei Tauben erhielten subcutan je 80 mg des stärker wirkenden Präparates pro Kilogramm Körpergewicht. Am normalen Thiere fehlten die Krämpfe vollständig; Erbrechen zeigte sich nach $3^1/_2$ Minuten (Würgebewegungen nach $1^1/_2$ Minuten); Schnabelbewegungen nach $7^1/_2$ Minuten. Eins der abgekühlten Thiere — Abkühlung um 11 bis 12° C. — ist nach sehr heftigen Krämpfen nach 31 Minuten gestorben; das andere Thier — Grad der Abkühlung nicht genau bekannt — zeigte keine Krampfanfälle, zitterte nur heftig und genas. Die zwei

abgekühlten Thiere erbrachen nicht und zeigten keine Schnabelbewegungen (das am Leben gebliebene Thier andeutungsweise).

Die mit sehr grossen Apomorphinmengen injicirten Tauben (200 mg des schwächer wirkenden Präparates) boten nach einer verschiedenen Vorstufe der Unruhe, der Flügelkrämpfe und des Zitterns colossale Krampfanfälle dar, welche bei den abgekühlten Tauben constant den Tod herbeiführten (vgl. Tab. II, Versuch Nr. 6). Während die Intensität der Krampfwirkung an den abgekühlten Tauben wechselnd war, erschien die deletäre Wirkung an denselben eine grössere als an den normalen Controlthieren. Von den fünf in den Versuchen 5 und 6 beschriebenen normalen Controlthieren ist keines gestorben; von den vier abgekühlten Thieren ist im Gegentheil nur eins mit dem Leben davongekommen.

Der nachtheilige Einfluss der Abkühlung offenbart sich also in den meisten Fällen an den mit grösseren Apomorphinquantitäten behandelten Tauben in intensiverer Weise, als an den mit kleineren Mengen injicirten Thieren. In denjenigen Fällen, in welchen kleinere Giftmengen applicirt wurden, finden wir, solange das Thier die niedrigere Temperatur beibehält, keine Erscheinungen. Nachdem das Thier indess wieder die normale Temperatur angenommen, sich gewissermaassen erholt hat, tritt die eigentliche Apomorphinwirkung mehr oder weniger zu Tage. Der niedrige Temperaturgrad des Versuchsthieres hat hier auf die Auslösung der corticalen Wirkung und der Brechwirkung hemmend eingewirkt, hat die Reizbarkeit des Brechcentrums und der psychomotorischen Centren herabgesetzt. Bei der Wirkung der hohen Apomorphinmengen ist im Gegentheil, sowohl am normalen wie auch am abgekühlten Thiere, das Brechcentrum gelähmt.[1]) Das Krampfcentrum hat aber seine Reizbarkeit erhalten, während die Resistenz des Thieres gegen eine so intensive Giftwirkung erloschen ist.

Im Allgemeinen hemmt also die Abkühlung: 1. am stärksten den Brechact, welcher nach mässiger Abkühlung fast niemals zu Stande kommt; 2. weniger intensiv, aber dennoch sehr bedeutend, die Schnabelbewegungen, die zwar mit-

---

1) In einer besonderen, hier nicht näher auseinanderzusetzenden Versuchsreihe haben wir gezeigt, dass die Brechwirkung des subcutan injicirten Apomorphins bei der Taube hauptsächlich eine centrale ist, obschon auch wir die Ausscheidung eines Theiles desselben durch den Magen nicht bezweifeln. Vergleichende Versuche ergaben, dass das Brechen nach subcutaner Injection in der Regel weit früher eintritt, als bei intrastomachaler Application.



unter nach mässiger Abkühlung ausbleiben können, welche aber an einzelnen Thieren nach etwas grösseren Apomorphinmengen — wenn auch sehr schwach — noch bei ziemlich niedrigen Temperaturgraden — 30,5—31,5° — wahrgenommen werden können; 3. am wenigsten die temperaturherabsetzende und respirationsverändernde Wirkung. Die deletäre Wirkung und in geringerem Maasse auch die Krampfwirkung wird durch die Abkühlung dagegen gefördert.

b) Der Einfluss der Erhitzung auf die Wirkung des Apomorphins besteht in einer colossalen Herabsetzung der (psychomotorischen) Schnabelbewegungen.

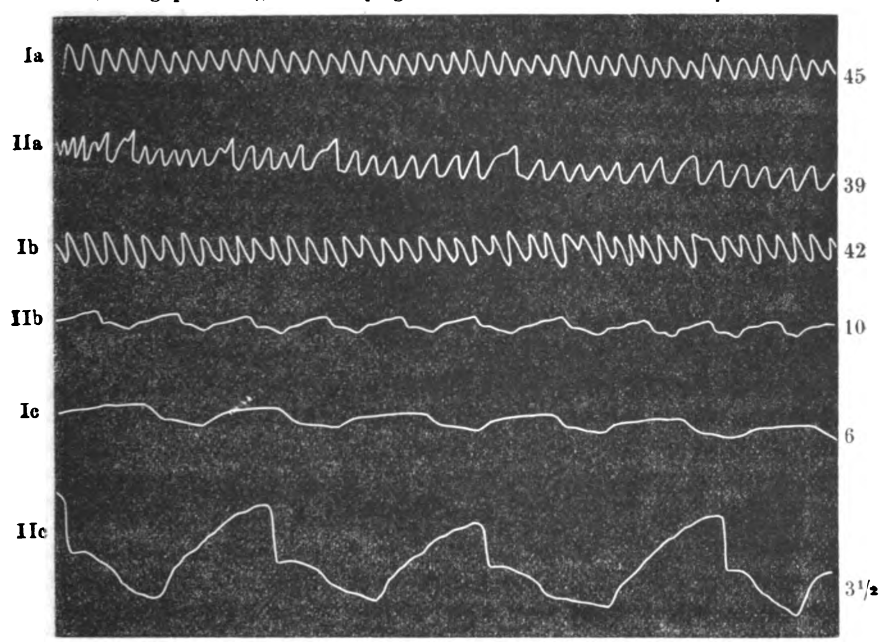
Wir haben hier, wie oben erwähnt ist, zu unterscheiden zwischen der langsamen und der schnellen Erhitzung, welche wir gesondert behandeln müssen.

α) Was zuerst die langsame Erhitzung betrifft (regelmässige und constante Polypnoe der erhitzten Thiere, kein Erbrechen, keine Krämpfe, 6—8stündiges Hungern), so hat dieselbe einen hemmenden Einfluss nicht nur auf die Schnabelbewegungen, sondern auch auf die durch das Apomorphin hervorgerufene Brechwirkung. Ein hemmender Einfluss der Erhitzung auf die durch das Apomorphin ausgelöste Respirationsverlangsamung konnte bei den erhitzten Tauben ebensowenig wie bei den abgekühlten wahrgenommen werden, während die Körpertemperatur nur in einzelnen Fällen, in welchen entweder kleinere Dosen des schwächeren Präparates angewandt waren, oder die Temperatur des Mediums nach der Injection künstlich herabgesetzt wurde, nach der Injection etwas herabging, in den meisten Fällen aber eine — oft beträchtliche — Steigerung erfuhr.

Diese Erhöhung zeigte sich am deutlichsten in denjenigen Fällen, in welchen ein Controlthier in vollkommen derselben Weise wie das andere Thier behandelt wurde. In Uebereinstimmung mit dieser Erhöhung der Körpertemperatur zeigte sich, wie bei den sehr stark erhitzten, nicht mit toxischen Substanzen behandelten Thieren, eine intensive Erhöhung der Krampfwirkung; es traten nämlich schon nach der Application toxischer Giftmengen, welche bei normalen Thieren ohne Krämpfe verliefen (Giftmengen von 40—50 mg pro kg Körpergewicht), colossale Krämpfe auf, welche mehrmals den Tod des Thieres herbeiführten. So war also auch die deletäre Wirkung des Apomorphins bei den erhitzten Tauben in ausserordentlicher Weise erhöht, so dass nach der Application toxischer Giftmengen sehr oft der Tod derselben erfolgte.

Wir fragen uns, in welcher Weise die unter diesen Umständen entstandene scheinbar conträre Wirkung des Apomorphins auf die Körpertemperatur erklärt werden kann. Zum besseren Verständniss der Sachlage erlauben wir uns die Auseinandersetzung einzelner der Versuchsprotokolle, welche uns in den Stand gesetzt haben, diese Frage zu beantworten. (Vgl. Tab. IV.)

Fig. 7. Einfluss des Apomorphins auf die Respiration der langsam erhitzten Taube (30 mg pro Kilogramm Körpergewicht des stark wirkenden Präparates).



I a, b, c Respiration des gleichzeitig erhitzten Controlthieres unmittelbar vor, resp. 20 u. 50 Min. nach der Apomorphininjection.
Temp. des Thieres a = 42,9° C. (Resp. 690 pro Minute)
„ „ „ b = 42,7° C. „ 635 „ „
„ „ „ c = 42° C. (Brutkasten allmählich abgekühlt)
Resp. = 71 pro Minute.

II a, b, c Respiration des Apomorphinthieres, ebenfalls erhitzt (Vers. I b, Tab. IV).
a unmittelbar vor der Injection Temp. = 43° C. (R. = 579).
b 20 Minuten nach „ „ „ = 43,6° C. (R. = 201).
c 50 „ „ „ „ „ = 43° C. (R. = 57).

Versuch I. Application von 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Zwei Tauben werden gleichzeitig im Brutkasten erhitzt. Nach der Injection des Thieres b wird der Brutkasten allmählich abgekühlt. Diese Abkühlung beträgt nach 50 Minuten 2° C. Das injicirte Thier zeigt einige Minuten nach der Injection schwache Schnabelbewegungen, welche schnell vorübergehen. 50 Minuten nach der Injection wird das Thier

aus dem Brutkasten entfernt; 7 Minuten später erfolgen intensive, 2 Stunden anhaltende Schnabelbewegungen. Krämpfe fehlten. (Ein nicht erhitztes drittes Thier gleichen Körpergewichts I c hat schon nach 2 Minuten heftige Schnabelbewegungen und erbricht ebensowenig wie die zwei anderen Tauben; die drei Thiere haben im Moment der Injection je 6 Stunden 25 Minuten gehungert.)

a) Controlthier (Körpertemperatur 40,6°, Körpergewicht 338 g).

Nach	5 stündiger	Erhitzung	Körpertemp. 41,5°,	Respirationsfrequenz	84
=	6 St. 10 Min.	=	= 42,9°	=	690
=	6 = 25 =	=	(nicht injicirt)		
=	6 = 45 =	=	= 42,7°	=	635[1])
=	7 = 15 =	=	= 42°	=	71[2])

b. Erhitztes Thier (Körpertemperatur 40,9°, Körpergewicht 327 g).

Nach	5 stündiger	Erhitzung	Körpertemp. 41,5°,	Respirationsfrequenz	63
=	6 St. 10 Min.	=	= **43°**,	=	**579**
=	6 St. 25 Min.	=	(Injection mit 30 mg pro Kgr. Körpergew.)		
=	6 St. 45 Min.	=	Körpertemp. **43,6°**,	Respirationsfrequenz	**201**
=	7 St. 15 Min.	=	= 43°,	=	57

Versuch V b. Application von 80 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Versuchsanordnung wie im vorigen Versuche. Das injicirte Thier bot anfänglich — vor der Herausnahme aus dem Brutofen, also während der ersten 18 Minuten nach der Erhitzung — nur abwechselnde Würge- und Zwangsbewegungen dar; schon 20 Minuten nach der Injection, unmittelbar nach dem Hineinversetzen des Thieres in den Brutkasten, traten heftige allgemeine Krämpfe auf, mit Opisthotonus einhergehend. Nach 38 Minuten wird das Thier ausserhalb des Brutkastens belassen. Genesung. (Das nicht erhitzte Controlthier ist in der Tab. IV als V c erwähnt. Dasselbe erbrach und hatte sehr lange anhaltende Schnabelbewegungen, keine Krämpfe. Das nicht injicirte, aber erhitzte Controlthier a ist nicht in der Tab. aufgenommen.)

a. Controlthier (Körpertemperatur 41,6°, Körpergewicht 274 g).

Nach	6 stündiger	Erhitzung	Körpertemp. 42,2°,	Respirationsfreq.	104
=	6 St. 40 Min.	=	= **42,8°**,	=	**570**
=	6 = 42 =	=	(nicht injicirt)		
=	7 =	=	= **42,6°**,	=	**540**
=	7 = 20 =	=	= **42,5°**,	=	**524**

b. Erhitztes Apomorphinthier (Körpertemperatur 41,2°, Körpergewicht 250 g).

Nach	6 stündiger	Erhitzung	Körpertemp. 42,1°,	Respirationsfrequenz	82
=	6 St. 40 Min.	=	= **42,9°**,	=	**614**
=	6 St. 42 Min.	=	Injection (80 mg pro Kgr. Körpergew.)		
=	7 St.	=	Körpertemp. **44,3°**,	Respirationsfrequenz	**141**
=	7 St. 20 Min.	=	= ?	=	**76**

1) Brutkasten um 1° abgekühlt.

2) Brutkasten um 2° abgekühlt.

In diesen Versuchen war die Erhitzung, die sich aus den Temperaturwerthen ergiebt, eine sehr langsame, der Grad der Erhitzung ein sehr mässiger. Die Schnabelbewegungen sind hier bei den erhitzten Thieren im Anfang noch vorhanden, wenn auch nur in sehr geringem Grade, das Erbrechen fehlt völlig.[1]) Die Respirationsfrequenz der erhitzten, nicht injicirten Thiere war, insofern die Lufttemperatur — wie im Versuch Nr. V — constant gehalten wurde, ziemlich constant (Schwankungen nur zwischen 570 und 524, resp. zwischen 690 und 635); diejenige des injicirten Thieres wurde hingegen sehr beträchtlich herabgesetzt (von 614 in 18 Min. bis 141, von 579 in 20 Min. bis 201), und es war für den Beobachter leicht, die Respirationen des im Brutkasten befindlichen Thieres zu zählen. Die „Polypnoe thermique" des erhitzten Thieres war also durch die Apomorphininjection geschwächt, resp. aufgehoben. Das Thier konnte sich daher dem Einfluss des umringenden heisseren Luftmediums nicht entziehen. Wir sehen, dass dementsprechend die Körpertemperatur des nur mit 30 mg pro kg Körpergewicht injicirten Thieres Ib nach 20 Min. um 0,6° C. gesteigert ist, diejenige des mit 80 mg pro kg Körpergewicht injicirten Thieres Vb nach 18 Min. sogar um 1,4° C. Das nur mässig erhitzte Thier Vb (von 41,2° auf 42,9°, also um 1,7° C.) hatte in diesem Augenblicke noch keine Krämpfe dargeboten; nachdem dasselbe aber zur Aufnahme der Körpertemperatur und der Respirationsfrequenz einige Minuten aus dem Brutkasten entfernt worden war, löste der Wärmereiz beim Wiederhineinversetzen in denselben colossale Krampfanfälle aus, welche sogar die Aufnahme der Körpertemperatur bei der abermaligen, jetzt bleibenden Entfernung aus dem Brutkasten nicht ermöglichten. Das Thier erholte sich schliesslich, nachdem es einige Zeit auf gewöhnlicher Zimmertemperatur gehalten worden war.

Bei hochgradiger oder mehr anhaltend erhitzten Tauben gelang es nicht nur durch die Application der im letzterwähnten Falle applicirten Giftmenge, den Tod des Thieres zu erzielen, sondern die Thiere hatten in diesem Falle ihre Resistenz gegen weit geringere Giftmengen verloren, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht:

Versuch VI a. Nicht erhitzte Taube. Körpergewicht 288 g, Giftmenge 80 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Körpertemperatur 40,9° C.

---

3) In anderen Versuchen, in welchen während der ersten Minuten nach der Giftapplication entweder das Thier zur Temperaturaufnahme einige Augenblicke aus dem Brutkasten entfernt wurde, oder der Brutkasten nur einige Minuten geöffnet wurde, trat öfters Erbrechen auf (plötzlicher Kältereiz).



Kein Erbrechen. Nach 2 Minuten Flügelkrämpfe. Nach 5 Minuten leichter Krampfanfall, welcher noch von einigen ebenfalls leichten Anfällen gefolgt wurde. Schnabelbewegungen zuerst nach 15 Minuten, sehr intensiv und anhaltend.

b. Erhitzte injicirte Taube. Körpergewicht 293 g. Körpertemperatur 41,1°. Nach 6½stündiger Erhitzung Körpertemperatur 44,2°, Respirationsfrequenz 525. Nach 6 Stdn. 55 Min. Körpertemperatur ebenfalls 44,2°, Respirationsfrequenz 520 (Lufttemperatur 49—50° C.). Injection nach 7stündiger Erhitzung.

Zwei Minuten nach der Injection wurden nur 150 Respirationen pro Minute gezählt. Leichte Nausea. Kein Erbrechen; keine Schnabelbewegungen. Allgemeine Krämpfe nach 3 Minuten, denen mehrere intensivere folgten. Tod nach 15 Minuten. Körpertemperatur unmittelbar nach dem Tode 47,4° C.

b′. Eine genau in derselben Weise behandelte, aber nicht mit Apomorphin injicirte Taube (Körpergewicht 363 g, Körpertemperatur 41,5°) hatte nach 6stündiger Erhitzung eine Körpertemperatur von 43,1°, während nach 7 Stdn. 20 Min. die Körpertemperatur 44,1° betrug (Lufttemperatur 50°, Respirationsfrequenz 550). Dieses Thier wurde noch 35 Minuten auf derselben Aussentemperatur gehalten. Körpertemperatur 44,1°, Respirationsfrequenz 475.[1])

Versuch VI c und d. Giftmenge 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht. (Länger dauernde Erhitzung.)

d. Nicht erhitzte Taube. Körpergewicht 283 g, Körpertemperatur 41,8° C. Nach 2 Minuten Nausea. Nach 10 Minuten ein Brechanfall. Nach 20 Minuten Schnabelbewegungen, welche längere Zeit fortdauern.

c. Erhitzte Taube. Körpergewicht 348 g, Körpertemperatur 41,6° C. Nach 6¼ Stunden Körpertemperatur 43,2°, Respirationsfrequenz 516; nach 7 Stunden Körpertemperatur 43,4° C., Respirationsfrequenz 420. Injection nach 7 Stdn. 20 Min. Schon nach 1½ Minuten kann die Respirationsfrequenz in der erhitzten Glasglocke gezählt werden (200), nach 2 Minuten tritt Erbrechen ein[2]), nach 3½ Minuten Flügelkrämpfe und nach 5 Minuten der erste der zahlreichen Krampfanfälle, welche nach 17 Minuten den Tod des Thieres zur Folge haben. Körpertempe-

1) Die Thiere b und b′ waren in diesem Versuche nicht neben einander in demselben Brutkasten gehalten, da auch diese Methode nicht immer vollständig fehlerfrei erschien, sondern an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in möglichst gleicher Weise behandelt, so dass das nicht mit Apomorphin injicirte Thier mit 1 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung injicirt und ungefähr eine Stunde länger erhitzt wurde, als das Apomorphinthier, damit der nicht deletäre Einfluss der sehr langen Erhitzung an und für sich besser zu Tage treten würde.

2) Was das Erbrechen des unter VI c erwähnten Thieres anbelangt, so könnte hier vielleicht individuellen Verhältnissen eine gewisse Rolle zugemessen werden. Der Aufenhalt ausserhalb des Brutkastens zur Registrirung der Athmung, zur Aufnahme der Körpertemperatur und zur Injection ist in diesem Falle vielleicht etwas zu lange gewesen.



ratur unmittelbar nach dem Tode 46,4° C. Die Temperatur und Respirationsfrequenz eines in der Tabelle aufgenommenen erhitzten Controlthieres sind ziemlich constant geblieben.

In diesen beiden Versuchen war die Respirationsverlangsamung an den erhitzten Apomorphintauben schon nach 2 Minuten deutlich ausgesprochen; die Temperaturerhöhung hatte in einem Falle durch ihre grössere Intensität, im anderen durch ihre längere Dauer zur Ermüdung des Athmungscentrums beigetragen. Der Compensationsmechanismus, welcher ad maximum in Arbeit gesetzt, und schon möglichst lange in Anspruch genommen war, die Polypnoe, war im Augenblicke der Injection nahezu erschöpft und wird nun des Weiteren durch die Apomorphinwirkung vollständig aufgehoben. Der Organismus ist also seiner letzten Waffe gegen die hohe Temperatur der Umgebung beraubt. Jetzt wird die Hitzewirkung schnell deletär; die Gewebe, vor Allem das Muskelgewebe, sind nicht länger gegen die Erhitzung geschützt, und das Thier stirbt unter allgemeinen, zum Theil von der Erhitzung, zum Theil vielleicht von der Apomorphinapplication abhängigen Krämpfen, und die Körpertemperatur nähert sich, wie diejenige eines poikilothermen Thieres, ja wie diejenige eines todten Körpers, derjenigen des Mediums (Lufttemperatur 48,5—50° C., Körpertemperatur 47,4°, resp. 46,4° C.). Es ist nämlich die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass die in diesen Versuchen nach der Application eines ziemlich hohen Apomorphinquantums wahrgenommene Erhöhung der Körpertemperatur zum Theil von den in diesem Falle aufgetretenen Krämpfen abhängig sein möchte; in anderen Versuchen kann das aber nicht der Fall gewesen sein.

β. Schnelle Erhitzung (Unruhe des Thieres; Brechneigung; mitunter spontanes Erbrechen; unregelmässige Respiration; mitunter geringe Flügelkrämpfe). Der hemmende Einfluss, welcher durch die langsame Erhitzung auf die Auslösung der psychomotorischen Apomorphinerscheinungen, auf die Schnabelbewegungen, ausgeübt wurde, trat weit deutlicher nach schneller Erhitzung zu Tage. Im Gegentheil hatte die schnelle Erhitzung einen fördernden Einfluss auf die Brechwirkung. Die herabsetzende Wirkung auf die Respirationsfrequenz und die erhöhende Wirkung auf die Körpertemperatur waren viel geringer als bei den allmählich erhitzten Tauben und traten erst nach der Application ziemlich grosser Giftmengen deutlich zu Tage. Die Bestimmung der Respirationsfrequenz konnte bei diesen schnell verlaufenden Versuchen nicht mit derselben Regelmässigkeit wie in den vorigen Versuchen geschehen. Auch die

Constanz der Lufttemperatur war hier weit schwieriger zu erreichen, so dass die Veränderungen der Körpertemperatur nicht denselben Werth wie bei den langsam erhitzten Tauben beanspruchen konnten. Die zur Auslösung der Krampfwirkung und der deletären Wirkung benöthigten Apomorphinmengen waren im Allgemeinen höher als in den mit langsamer Erhitzung einhergehenden Versuchen. Das Athmungscentrum wird durch die schnelle Erhitzung zwar stark gereizt, dieser Reizungszustand hatte aber nur kurze Zeit gedauert, und die Apomorphinapplication war nicht im Stande, dasselbe so leicht zu lähmen, wie bei den langsam erhitzten Tauben.

Dass die colossale Herabsetzung der Schnabelbewegungen ihren Grund nicht in der erhöhten Brechwirkung finden kann, ergiebt sich aus denjenigen Versuchen, in welchen die Zahl der Brechanfälle und die Zeit des Auftretens derselben bei den normalen und den erhitzten Tauben genau dieselben gewesen sind. (Vgl. Versuch 3 der Tab. V.) In der Regel waren die bei den erhitzten Tauben wahrgenommenen Schnabelbewegungen äusserst schwach, nur wenn die Thiere einige Zeit ausserhalb des Brutkastens gelassen waren, nahm ihre Intensität nicht unbedeutend zu.

Alle schnell erhitzten Tauben ohne Ausnahme haben nach der Apomorphineinspritzung Brechanfälle durchgemacht; mehrere derselben erbrachen auch vor der Injection durch die Hitzewirkung an und für sich, wie früher beschrieben ist.

Die Wiedergabe eines Versuchsprotokolls genügt zur Erläuterung der Veränderungen in der Apomorphinwirkung durch schnelle Erhitzung:

Versuch 1. Eine (309 g schwere) Taube wird in den noch kalten Brutofen versetzt. Es wird dieser Kasten ziemlich schnell bis zu einer Lufttemperatur von 55° C. erhitzt und eine halbe Stunde auf dieser Temperatur gehalten. Das Thier erbricht 2 mal. 10 Minuten nach dem letzten Brechacte Injection (30 mg Apomorphin pro Kilogramm Körpergewicht). Nach 3½ Minuten Erbrechen, später noch einmal. Schnabelbewegungen nach 8 Minuten; dieselben bestehen nur in dem Stossen des Schnabels in die vorgeworfenen Bohnen und waren selten. (Das nicht erhitzte Thier erbrach ebenfalls nach 3½ Minuten, hatte nachher noch 4 Brechanfälle. Schnabelbewegungen nach 12½ Minuten anfangend, sehr intensiv und anhaltend.)

Um den Einfluss der zur Temperaturaufnahme benöthigten Zeit zu umgehen und die Erhöhung der Körpertemperatur schneller zu Stande zu bringen, wurde unmittelbar nach Beendigung des vorigen Versuchs eine dritte Taube in den bis auf 55° C. erhitzten Brutkasten versetzt und eine Stunde in demselben gelassen. Auch dieses Thier machte während dieser Periode mehrere Brechanfälle durch. Nachdem diese Taube mehr

als 15 Minuten nicht erbrochen hatte, wurde die Apomorphininjection vorgenommen. 3 Minuten nach derselben heftige Würgbewegungen, keine Entleerung von Kropfinhalt. Schnabelbewegungen — sehr schwach — nach 18 Minuten.

Der Einfluss der Abkühlung und der Erhitzung auf die Apomorphinwirkung bei der Taube wird durch umstehende Tabelle schematisch dargestellt. Dieselbe ergiebt sowohl für die abgekühlten wie für die erhitzten Thiere eine hochgradige Herabsetzung der psychomotorischen Reizwirkung dieses Giftes.

Tabelle I. *Einfluss der Abkühlung auf die Körpertemperatur und die Respirationsfrequenz der (normalen) Taube.*

Versuchs-nummer	Körper-temperatur (normal).	Körpertemperatur sofort nach der Herausnahme aus dem Wasser.	Körpertemperaturen während der Periode der Wiederherstellung des abgekühlten Thieres.	Respirations-frequenz des normalen Thieres.	Respirationsfrequenz des im Wasser befindlichen Thieres [1].	Respirationsfrequenz nach der Herausnahme aus dem Wasser.
1	41,5°	38,5°	—	75	94	—
2	41,5°	31,5°	—	52	79	—
3	41,5°	<28°	—	60	32	—
4	40,8°	30,1°	nach 30′ : 40,5°	80	88	—
5 α	42,1°	α 37°	—	75	α 90	—
5 β	—	β 26°	—	—	β 30	—
6	42°	25° [2])	nach 15′ : 27°	75	21	nach 15′ : 27
			" 50′ : 30°			" 50′ : 60
			" 75′ : 34°			
			" 120′ : 36,2°			
7	42°	25°	" 40′ : 32°	50	sehr unregelmässig	" 40′ : 45
8	42,1°	25°	" 20′ : 27,8°	45—70	sehr unregelmässig	" 20′ : 52
			" 45′ : 35,5°	(wechselnd)		" 45′ : 60
			" 65′ : 39,5°			" 65′ : 60
9	42,7°	24,5° [3])	" 20′ : 26,5°	37	nach 4′ : 44 [5])	" 10′ : 40 (36)
			" 45′ : 31,5°		" 18′ : 40	" 20′ : 36
			" 65′ : 36,5°		" 25′ : 48	" 45′ : 52
					" 35′ unregelmässig	" 65′ : 52
10	41,9°	27,5° [4])	nicht verfolgt	28	" 8′ : 60 [5])	nicht verfolgt
					" 15′ : 40	
					" 22′ : 40—50	

1) In denjenigen Versuchen, in welchen nur eine Zahl angegeben ist, bezieht sich dieselbe auf die sofort nach der Herausnahme aus dem Wasser wahrgenommene Respirationsfrequenz.

2) Colossaler Collaps; Das Thier fast sterbend aus dem Wasser herausgenommen.

3) Aelteres, sehr kräftiges Thier (Körpergewicht 451 g).

4) Aelteres, sehr kräftiges Thier (Körpergewicht 431 g).

5) Diese Zahlen haben nur Beziehung auf die Respirationsfrequenz, welche durch Zählung bestimmt wurde, während das Thier sich im Wasser befand; diejenigen der übrigen Versuche sind grösstentheils Curven entnommen.

Tabelle II. *Einfluss der Abkühlung auf die Apomorphinwirkungen.*

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Abkühlung	Abkühlung in Graden Celsius	Zustand des Thieres	Erbrechen tritt ein nach Minuten	Zahl der Brechanfälle	Schnabelbewegungen nach Min.	Flügelkrämpfe nach Minuten	Allgemeine Krämpfe nach Minuten	Verlauf	Bemerkungen 1)
1.	259	7,77	30	42,6°	—	—	normal	4¼	3	7¾	—	—	günstig	
	180	5,40	30	41°	?	—	abgekühlt	nicht	—	nicht	—	—	Tod nach 4 St.	Das Thier nach der Herausnahme aus dem Wasser sehr heruntergekommen.
2.	325	7	21,5	—	—	—	normal	9	2	5	—	—	—	
	326	8,15	25	—	—	—	normal	12½	1	2½	—	—	—	
	380	10	26,3	41°	37,9°	3,1°	abgekühlt	85	1	2	—	—	—	Schnabelbewegungen sehr gering, nur zeitw. auftretend.
	365	10	27,4	41,5°	35,2°	6,3°	abgekühlt	63	1	65	—	—	—	
3.	326	8,15	25	42,1°	—	—	normal	12½	1	2½	—	—	—	
	352	8,8	25	42°	39,4°	2,6°	abgekühlt	9	2	12	—	—	—	
4.	388	11,64	30	42,3°	—	—	normal	3	mehrere	12½	—	—	—	
	400	12	30	42°	< 34	> 8°	abgekühlt	nicht	—	85	—	—	—	Temperaturscala des Thermometers reicht nur bis 31° herunter.
5.	330	26,4	80	41,3°	—	—	normal	3½	?	8	—	—	günstig	
	350	28,0	80	—	—	> 7°	abgekühlt	nicht	—	nicht	—	—	günstig	(Sehr leichte Schnabelbewegungen nach 1 Stunde).
	390	31,2	80	—	—	11,8°	abgekühlt	nicht	—	nicht	2′	2′	Tod nach 31′	Sehr heftige anhalt. Krämpfe.
6.	226	45,2	[200]	—	—	—	normal	nicht	—	7	5½	6	günstig n. 30′	Zahlreiche Krampfanfälle.
	270	54	[200]	—	—	—	normal	nicht	—	2	—	4	„ „ 50′	(Zahlreiche Krampfanfälle.)
	310	62	[200]	—	—	—	normal	nicht	—	3	5	16	„ „ 100′	(Zahlreiche Krampfanfälle.)
	287	57,4	[200]	—	—	4,5°	abgekühlt	nicht	—	nicht	?	4	Tod nach 33′	
	295	59	[200]	—	—	6,9°	abgekühlt	nicht	—	nicht	5	nicht	Tod nach 30′	Fortwährende kleine Krampfanfälle, Zuckungen des Körpers. Tod paralytisch.

1) Versuche Nr. 1—5 mit stärker wirkendem, Versuch Nr. 6 mit schwächer wirkendem Apomorphinpräparat.

Tabelle III. *Einfluss des Apomorphins auf die Körpertemperatur*

Versuchsnummer	Zustand des Thieres	Körpergewicht in g	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Abkühlung	Körpertemperatur nach Apomorphin-injection	Respirationsfrequenz des norm. Thieres	Respirationsfrequenz des abgekühlten Thieres
α 1.	normal	330	10	41,5°	—	—	60	—
2.	„	350	20	41°	—	Nach 30′ : 39,8° „ 60′ : 40,2°	52	—
3.	„	333	50	41,5°	—	„ 30′ : 40,6° „ 60′ : 38,7°	50	—
4.	„	333	80	41,8°	—	„ 30′ : 39,2° „ 60′ : 39° „ 120′ : 40,1°	—	—
β 5.	„	270	[60]	42°	—	„ 15′ : 40° „ 60′ : 38,3° „ 120′ : 38,6°	35	—
6.	„	314	[60]	41,2°	—	„ 37′ : 39,8°	—	—
α I	abgekühlt	350	60	42,1°	27°	„ 15′ : 26,5° „ 50′ : 27,3° „ 75′ : 31,2° „ 100′ : 35,6° „ 120′ : 38,2°	50—60	20
II	„	340	60	42,8°	24,5°	„ 10′ : 24° „ 25′ : 23,5°	40—60	15
β III	„	253	[40]	41,5°	27,5°	„ 20′ : 31° „ 35′ : 35,5° „ 70′ : 40°	60	gering, sehr oberflächlich)
IV	„	333	[60]	41°	31,5°	[„ 10′ : 30° C.] „ 30′ : 30,4° „ 60′ : 30,5° „ 100′ : 31°	60	80
V	„	288	[70]	41,3°	± 26°	„ 15′ : 27° (?) „ 40′ : 27,7° „ 60′ : 29,8° „ 100′ : 32°	50	15

Tabelle IV. *Einfluss der langsamen Erhitzung auf*

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Zustand des Thieres	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Erhitzung	Erhitzung in ° C.	Erbrechen tritt ein nach Min.	Zahl d. Brechanfälle	Schnabelbewegungen nach Min.	Flügelkrämpfe nach Min.	Allgemeine Krämpfe nach Min.	Zahl der Krampfanfälle
I. a	338	nicht injicirt	—	erhitzt	40,6°	42,9°	2,3°	—	—	—	—	—	—
I. c	330	9,90	30	normal	41,3°	—	—	nicht	—	2	—	—	—
I. b	327	9,81	30	erhitzt	40,9°	43°	2,1°	nicht	—	6	—	—	—

1) Versuche α (1—4), α (I u. II) mit einem stark wirkenden, β (5 u. 6), β (III, IV, V)

d die Respiration der normalen und der abgekühlten Taube.

Respirationsfrequenz nach Apomorphininjection	Schnabelbewegungen nach Min.	Erbrechen nach Min.	Bemerkungen [1])
Nach 10′ : 48 " 30′ : 48	6	nicht	—
" 12′ : 39 " 30′ : 40	4½	nicht	—
" 30′ : 20 " 60′ : 25	1	2	(5 mal heftiges Erbrechen.)
—	2	nur Nausea	Nach 60′ Flügelkrämpfe, nachher allgemeine Krämpfe leichten Grades. Genesung (vgl. Körpertemperatur nach 120′).
Nach 15′ : 15 " 60′ : 24	2	nicht	Sehr heftige Schnabelbewegungen, sonst keine Erscheinungen.
—	2	nicht	—
" 15′ : 10 " 50′ : 15 " 75′ : 25	± 80	nicht	Sehr geringe Schnabelbewegungen.
" 10′ : 10 " 20′ : 8	nicht	nicht	Tod nach 32′.
" 20′ : 77 " 35′ : 77 " 70′ : 72	nicht	nicht	Keine deutlichen Apomorphinwirkungen.
(" 8′ : 25) " 22′ : 30 " 60′ : 25	22	nicht	Schnabelbewegungen nach 60′ noch immer sehr schwach, nachher intensiver. Das Thier noch 10′ nach der Apomorphininjection im (24° C. warmen) Wasser gehalten.
" 15′ : 27½ " 40′ : 27½ " 60′ : 40	100	nicht	Schnabelbewegungen sehr schwach.

e Apomorphinwirkung (stark wirkendes Präparat).

′erlauf	Respirationsfrequenz vor Injection	Respirationsfrequenz nach Injection	Körpertemperatur nach Injection	Bemerkungen
—	690	Nach 20′ : 635 " 50′ : 71	Nach 20′ : 42,7° " 50′ : 42°	
ünstig	—	—	—	Zwangsbewegungen sofort heftig, lange anhaltend.
ünstig	579	" 20′ : 201 " 50′ : 57	" 20′ : 4,36° " 50′ : 43°	Zwangsbewegungen sehr leicht. Nach 50′ aus dem Brutkasten entfernt. 7′ später heftige Schnabelbewegungen.

: einem schwächer wirkenden Apomorphinpräparat.

Versuchsnummer		Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Zustand des Thieres	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Erhitzung	Erhitzung in ° C.	Erbrechen tritt ein nach Min.	Zahl d. Brechanfälle	Schnabelbewegungen nach Min.	Flügelkrämpfe nach Min.	Allgemeine Krämpfe nach Min.	Zahl der Krampfanfälle
II	a	311	15,55	50	normal	41,6°	—	—	4	3	3½	—	—	—
	b	350	17,5	50	erhitzt	41,5°	43,2°	1,7°	nicht	—	8	20	—	—
III	a	333	16,65	50	normal	41,5°	—	—	2	5	1	—	—	—
	b	356	17,8	50	erhitzt	41,6°	43°	1,4°	nicht	—	4	15	—	—
IV	a	335	16,75	50	normal	41,6°	—	—	6½	4	18	—	—	—
	b	310	15,50	50	erhitzt	41,2°	43,4°	2,2°	nicht	—	5	—	—	—
V	c	330	26,4	80	normal	41,3°	—	—	3½	—	8	—	nicht	—
	b	250	20	80	erhitzt	41,2°	42,9°	1,7°	nur Würgebewegungen	—	5	—	20	mehrere
VI	a	288	23,04	80	normal	40,9°	—	—	nicht	—	15′	2	5	"
	b	293	23,44	80	erhitzt	41,1°	44,2°	3,1°	nicht	—	nicht	—	3	"
	c	348	13,92	40	erhitzt	41,6°	43,4°	1,8°	2	2	nicht	3½	5	"
	c	348	nicht injicirt		erhitzt	41,6°	43,2°	1,6°	—	—	—	—	—	—
	d	283	11,32	40	normal	41,8°	—	—	10	1	20	—	—	—

Tabelll V. ***Einfluss der schnellen Erhitzung***

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Erhitzung	Erhitzung in ° C.
1.	309	9,27	30	42,3°	43,7°	1,4°
	388	11,64	30	42,3°	—	—
	291	8,73	30	—	nicht festgestellt	—
2.	330	9,57	29	42°	—	—
	383	11,1	29	41,1°	43,2°	2,1°
3.	318	7,95	25	—	—	—
	380	9,5	25	—	44°	—
4.	415	9,545	23	42,7°	—	—
	380	8,74	23	42°	44°	2°
5.	359	10,77	30	41,4°	—	—
	454	13,62	30	41°	43,9°	2,9°

Verlauf	Respirations-frequenz vor Injection	Respirations-frequenz nach Injection	Körpertempe-ratur nach Injection	Bemerkungen
günstig	—	—	—	—
günstig	—	—	—	—
günstig	45	Nach 30′ : 20 " 60′ : 25	Nach 30′ : 40,6° " 60′ : 38,7°	—
günstig	165	" 60′ : 68	" 30′ : **44,2°** " 60′ : 43,5°	—
günstig	40	—	—	—
günstig	nicht aufge-nommen	" 20′ : 293 " 50′ : 75 " 80′ : 133	" 20′ : 43,1° " 50′ : 42,8° " 80′ : 42,6°	Brutkasten allmählich nach der Injection abgekühlt.
günstig	—	—	—	—
(günstig)	614	" 18′ : 141 " 40′ : 76	" 18′ : **44,8°**	Zwangsbewegungen gering. Heftige allgemeine Krämpfe nach Aufnahme der Körpertemperatur. Nach 38′ aus dem Brutkasten entfernt.
günstig	33	—	—	Mehrere sehr leichte Krampfanfälle.
Tod n. 15′	525	" 2′ : 150	" 15′ : **47,4°**	Nausea nach 2′.
Tod n. 17′	420	" 1½′ : 200	" 17′ : **46,4°**	—
—	516	" 20′ : 420	" 20′ : 43,4°	—
—	—	—	—	Nach 2′ Nausea.

auf die Apomorphinwirkung.

Zustand des Thieres	Erbrechen tritt ein nach Min.	Zahl der Brechanfälle	Schnabel-bewegungen nach Min.	Bemerkungen
erhitzt	3½	2	?	Während der Erhitzung 2 mal Erbrechen.
normal	3½	5	12½	
erhitzt	3	1	18	Mehrere Brechanfälle vor der Injection.
normal	nicht	—	25(?)	
erhitzt	4	2	14	Vor der Injection 2 mal Erbrechen.
normal	7½	1	8	
erhitzt	7½	1	40½	Vor der Injection kein Erbrechen.
normal	nicht	—	2½	
erhitzt	2½	4	(27)	Vor der Injection 1 mal Erbrechen (7 Minuten nach der Injection in eine kalte Glasglocke versetzt).
normal	5	5	?	
erhitzt	4	3	?	Vor der Injection kein Erbrechen.

TABELLE VI. *Vergleichendes Schema des Einflusses der Abkühlung und der Erhitzung auf die Apomorphinwirkung bei der Taube.*

A. Wirkung kleinerer Giftmengen.

	I. Normale Taube	II. Abgekühlte Taube	III. Langsam erhitzte Taube	IV. Schnell erhitzte Taube	Bemerkungen
1. Erbrechen	sehr oft positiv	fehlt*)	fehlt in der Regel	erhöht	*) resp. nach d. Wiederherstellung des Thieres auftretend
2. Schnabelbewegungen	constant	fehlen*)	fehlen*)	fehlen*)	*) resp. verspätet od. abgeschwächt
3. Temperaturherabsetzung	constant	fast constant[1])	fehlt[0])	fehlt (?)	[0]) oftmals *Erhöhung* [1]) nach kleineren Mengen sehr gering
4. Respirationsverlangsamung	constant	fast constant	constant (intensiv)	constant	
5. Krämpfe	fehlen	fehlen	öfters auftretend	fehlen	
6. Mortalität	fehlt	fehlt	mehrmals der Tod	fehlt	

B. Wirkung grösserer (fast letaler) Giftmengen.

	I. Normale Taube	II. Abgekühlte Taube	III. Langsam erhitzte Taube	IV. Schnell erhitzte Taube	Bemerkungen
1. Erbrechen	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	
2. Schnabelbewegungen	gering oder spät auftretend	sehr gering	fehlen	fehlen	
3. Temperaturherabsetzung	gering (oft fehlend)	gering (oder fehlend)	fehlt*)	fehlt*)	*) *Immer Erhöhung*
4. Respirationsverlangsamung	gering (oft fehlend)	gering (oder fehlend)	gering (oft fehlend)	gering (oft fehlend)	
5. Krämpfe	constant	constant (etw. erhöht)	constant (sehr erhöht)	constant (sehr erhöht)	
6. Mortalität	öfters der Tod	fast constant (erhöht)	fast constant (erhöht)	fast constant (erhöht)	

XV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

112. Ueber künstlichen Nierendiabetes.

Von

Dr. Carl Jacobj,
Privatdocent und I. Assistent des pharmak. Instituts.

Gelegentlich einiger Versuche über die diuretische Wirkung der Coffeinsulfosäure[1]), welche neuerdings als Diureticum empfohlen wurde, fiel mir in einem Falle, in welchem ich, behufs Untersuchung des gewonnenen Harnes auf etwa übergegangene Coffeinverbindungen denselben eindunstete, die grosse Menge und die syrupöse Consistenz des fast farblosen Rückstandes auf. Die Untersuchung ergab, dass dieser Rückstand zum grössten Theil aus Zucker bestand. Diese Beobachtung veranlasste mich, eine grössere Reihe solcher diuretischer Versuche mit Coffeinsulfosäure anzustellen, um zu sehen, ob das Auftreten von Zucker während der Diurese eine constante und von der Coffeinsulfosäure selbst bedingte Erscheinung sei.

In der That gelang es bei einer ganzen Reihe von Thieren jedesmal durch die Coffeinsulfosäure in Gaben von 0,1—0,3 g, sowohl eine sehr starke Vermehrung der Harnsecretion, als auch gleichzeitig mit derselben einen Uebertritt von Zucker in den Harn zu bewirken.

Zum qualitativen wie quantitativen Nachweis des Zuckers bediente ich mich der von Prof. Schmiedeberg[2]) angegebenen Kupfermannitlösung, welche, wie bekannt, den grossen Vortheil bietet, sich Jahre lang unverändert zu erhalten.

---

1) Vergleiche: Coffeinsulfosäure, ein neues Diureticum. Heinz und Liebrecht. Berliner klin. Wochenschr. 1893. Nr. 43.

2) Tageblatt der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. 1885. S. 231 und Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 363.



Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt, denen behufs quantitativer Bestimmung des Harns meist die bereits 1875 von Naunyn[1]) angegebene, von Pfaff[2]) neuerdings wieder beschriebene Blasencanüle eingebunden wurde.

Die Lösungen der Diuretica wurden in der Regel direct in die Vene, in einigen Fällen aber auch mittelst der Sonde in den Magen oder subcutan eingeführt.

Die folgenden beiden, einer grösseren Reihe von Versuchen entnommenen Protokolle mögen zunächst den Verlauf einer solchen durch Coffeinsulfosäure erzeugten und von Zuckerausscheidung begleiteten Diurese veranschaulichen. Die Coffeinsulfosäure wurde vor der Injection in die Venen stets mit kohlensaurem Natron neutralisirt.

Versuch I. 4. November 1893. Kaninchen.

Zeit	Gewonnene Harnm. in ccm	Berechnete Harnm. pro Stunde in ccm	Bemerkungen
11 h 50 m	—	—	Erhält 1,5 g Chloralhydrat mit 20 ccm Wasser per os.
12 h	normal	—	Tracheotomie. Venencanüle. Blasencanüle.
12 h 15 m bis 12 h 30 m	0,8	im Mittel 3,3 ccm	Zuckerfrei.
12 h 30 m bis 1 h — m	1,4		
1 h — m bis 1 h 15 m	1,0		
1 h 15 m	—	—	0,15 g Coffeinsulfosäure in 3 ccm Lösung in die Vene.
1 h 15 m bis 1 h 20 m	3,8	**45,6**	Enthält reichlich Zucker.
1 h 20 m bis 1 h 25 m	2,7	32,4	
1 h 25 m bis 1 h 30 m	2,2	26,4	
1 h 30 m bis 1 h 35 m	1,2	14,4	
1 h 35 m bis 1 h 40 m	1,1	13,2	
1 h 40 m bis 1 h 45 m	1,0	12,0	
1 h 45 m bis 3 h 30 m	16,5	9,4	
3 h 30 m bis 3 h 45 m	1,5	6,0	
3 h 45 m	—	—	0,2 g Coffeinsulfosäure in die Vene.
3 h 45 m bis 3 h 50 m	6,0	**72,0**	Enthält Zucker.
3 h 50 m bis 3 h 55 m	5,0	**60,0**	
3 h 55 m bis 4 h 15 m	4,6	13,8	
4 h 15 m bis 4 h 30 m	1,6	6,4	
4 h 30 m bis 4 h 45 m	1,2	4,8	
4 h 45 m	—	—	0,30 g Coffeinsulfosäure in die Vene.
4 h 45 m bis 4 h 50 m	8,0	**96,0**	Enthält Zucker.
4 h 50 m bis 4 h 55 m	5,2	**62,4**	
4 h 55 m bis 5 h — m	2,8	33,6	
5 h — m bis 5 h 10 m	2,6	15,6	
5 h 10 m bis 5 h 35 m	2,3	5,5	

Der Trockenrückstand enthielt neben Zucker und Harnstoff eine Coffeinreaction gebende Substanz.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 102. 1875.

2) Ebenda. Bd. XXXII. S. 16. 1893.

Da dieser Versuch den Verdacht erwecken könnte, dass die Zuckerausscheidung durch das dem Thiere vorher beigebrachte Chloralhydrat bedingt worden sei, so möge hier ein weiterer Versuch folgen, bei dem das Thier überhaupt kein Narcoticum erhielt.

Versuch II. Kaninchen (ohne Narkose). Venencanüle, Trachealcanüle, Blasencanüle.

Zeit	Gewonnene Harnm. in ccm	Berechnete Harnm. pro Stunde in ccm	Bemerkungen
12 h 5 m bis 12 h 28 m	1	2,6	Zuckerfrei.
12 h 28 m	—	—	0,41 g Coffeinsulfosäure in die Vene.
12 h 28 m bis 12 h 35 m	7,8	66,8	Zucker
12 h 35 m bis 12 h 40 m	9,2	110,4	Zucker
12 h 40 m bis 12 h 45 m	4,7	56,4	Zucker
12 h 45 m bis 12 h 50 m	3,6	43,2	Zucker
12 h 50 m bis 12 h 55 m	2,0	24,0	Zucker
12 h 55 m bis 1 h — m	2,5	30,0	Zucker
1 h — m bis 1 h 27 m	7,2	16,0	Zucker und etwas blutig.
1 h 27 m bis 3 h 37 m	12,8	5,9	Zucker und etwas blutig

Versuch abgebrochen.

Wie man sieht, erfolgte auch in diesem Falle unter dem Einfluss der Coffeinsulfosäure eine starke und gleichfalls mit Uebertritt von Zucker in den Harn verbundene Diurese.

Neben derartigen Versuchen, bei welchen gleichzeitig mit einer starken Diurese die Coffeinsulfosäure einen Uebertritt reichlicher Zuckermengen in den Harn bewirkte, wie sie durch die vorstehenden beiden Protokolle veranschaulicht werden, ereignete es sich indessen auch, dass wiederholt Kaninchen zum Versuch kamen, bei denen trotz der Anwendung des gleichen Präparates, und obgleich sonst bei den Versuchen in ganz der gleichen Weise verfahren wurde, die diuretische Wirkung eine auffallend schwache war. In diesen Fällen fehlte dann aber auch der Zucker im Harn, wie das folgende Beispiel zeigt.

Versuch III. 11. November 1893. Kaninchen. Ohne Narkose. Einbinden einer Canüle in die Jugularvene und einer Canüle in eine Mesenterialvene.

Zeit	Aufgefangene Harnm. in ccm	Berechnete Harnm. pro Stunde in ccm	Bemerkungen
10 h 40 m bis 11 h — m	0,4	1,2	Normal. Zuckerfrei.
11 h 20 m	—	—	Injection von 0,35 Coffeinsulfosäure in die Mesenterialvene.

Zeit	Aufgefangene Harnm. in ccm	Berechnete Harnm. pro Stunde in ccm	Bemerkungen
11 h 23 m bis 11 h 30 m	2,5	21,4	Zuckerfrei.
11 h 30 m bis 11 h 35 m	1,8	21,6	
11 h 35 m bis 11 h 40 m	1,6	19,2	
11 h 40 m bis 11 h 45 m	0,8	9,6	
11 h 45 m bis 11 h 50 m	0,4	4,8	
11 h 50 m	—	—	Injection von 0,35 Coffeinsulfosäure in die Jugularvene.
11 h 50 m bis 11 h 55 m	1,7	20,4	Zuckerfrei.
11 h 55 m bis 12 h — m	1,2	14,4	
12 h — m bis 12 h 5 m	0,6	7,2	
12 h 5 m bis 12 h 15 m	0,8	4,8	

Die Injection der Coffeinsulfosäure in die Mesenterialvene in diesem, wie in einem auch sonst ganz in gleicher Weise verlaufenen Falle geschah, um zu sehen, ob etwa das Auftreten von Zucker im Harne von einem Einfluss der Substanz auf die Function der Leber abhänge. Wäre dies der Fall, so hätte nach einer so directen Zuführung der Substanz zur Leber, wie sie durch die Injection in die Mesenterialvene bewirkt wird, eine besonders starke Zuckerausscheidung auftreten müssen, was indessen, wie man sieht, nicht der Fall war.

Das Ausbleiben von Zucker in diesen letzteren Versuchen, in welchen der operative Eingriff (Laparotomie) grösser als in irgend einem der sonst angestellten Versuche war, ist auch insofern bemerkenswerth, weil es danach sehr unwahrscheinlich ist, dass die Zuckerausscheidung in den übrigen Fällen, wo sie beobachtet wurde, durch die kleineren Operationen veranlasst worden sei.

Für die soeben besprochene ungleiche Wirkung der Coffeinsulfosäure konnte zuerst kein Grund gefunden werden, bis sich ergab, dass die Fütterung der Thiere eine ungleiche gewesen war. Während nämlich diejenigen Thiere, die eine starke Diurese gezeigt hatten, mit Rüben gefüttert waren, hatten diejenigen, bei denen die diuretische Wirkung so gering ausfiel, vornehmlich Kleie, Brod und Heu erhalten. Dass diese verschiedene Fütterung wirklich die Ursache gewesen, ergab sich, wie dies auch aus späteren Protokollen ersichtlich ist, schon daraus, dass die Diurese bei der nun zunächst eingehaltenen reichlichen Rübenfütterung regelmässig eine starke und mit Zuckerausscheidung verbundene war.

Es fragte sich nun weiter, ob unter der für die Diurese wie für die Zuckerausscheidung günstigen Bedingung der Rübenfütterung, ebenso wie durch die Coffeinsulfosäure, auch durch das Coffein und das demselben so nahestehende Theobromin neben einer starken Diurese ein Uebergang von

Zucker in den Harn bewirkt werden könne. In der That ist Beides der Fall, wie die folgenden Versuche zeigen, bei denen das Coffeinnatriumbenzoat und das, im Handel als Diuretin bezeichnete, Theobrominnatriumsalicylat zur Anwendung kamen.

Dass durch die reichliche Rübenfütterung an sich ein Auftreten von Zucker im Harn nicht bewirkt wurde, ersieht man aus dem folgenden, sowie aus den Versuchsprotokollen I und II.

Versuch IV. 13. November 1893. Kaninchen, 1950 g, Rübenfütterung, erhält 1,25 Chloralhydrat um 2 h. 20 m. 4 h. 30 m aufgebunden. Tracheal-Venen-Blasencanüle.

Zeit	Aufgefangene Harnmenge in ccm	Berechnete Harnm. pro Stunde in ccm	Bemerkungen
4 h 32 m bis 4 h 37 m	1,1	13,2	Dieser und der aus der Blase entleerte Harn enthalten keinen Zucker.
4 h 37 m bis 4 h 40 m	0,09 g Coffeinnatrium benz. in die Vene.		
4 h 40 m bis 4 h 45 m	1,3	15,6	Ein wenig Zucker.
4 h 45 m bis 4 h 50 m	3,6	**43,2**	Viel =
4 h 50 m bis 4 h 55 m	2,2	26,4	= =
4 h 55 m bis 5 h — m	4,4	**52,8**	= =
5 h — m bis 5 h 10 m	6,9	**41,4**	= =
5 h 10 m bis 5 h 30 m	3,0	9,0	Wenig =
5 h 30 m bis 5 h 40 m	1,5	9,0	Kein =
5 h 40 m bis 5 h 45 m	0,2	2,4	= =
5 h 50 m	0,09 g Coffeinnatrium benzoic. in die Vene.		
5 h 50 m bis 6 h 5 m	0,6	2,4	Wenig =
6 h 5 m bis 6 h 15 m	0,7	4,2	Viel =
6 h 15 m bis 6 h 30 m	0,5	2,0	= =

Versuch V. Kaninchen, 1700 g, Rübenfütterung.

2 h. erhielt es 1,14 g Chloralhydrat in 30 ccm Wasser per os.
4 h. aufgebunden. Tracheal-Venen-Blasencanüle eingebunden.
4 h. 45 m. Injection von 0,07 g Coffeinnat. benz.

5 h. — m. bis 5 h. 30 m.	28 ccm Harn	= pro St. **56** ccm	vereinigt enthält d. Harn 1,92 Proc. Zucker.
5 h. 30 m. bis 5 h. 40 m.	3,2 = =	= = = 19,2 =	
5 h. 40 m. bis 5 h. 50 m.	2,4 = =	= = = 14,4 =	
5 h. 50 m. bis 6 h. — m.	2,4 = =	= = = 14,4 =	
6 h. — m. bis 6 h. 10 m.	2,0 = =	= = = 12,0 =	

6 h. 10 m. 0,28 g Harnstoff in 3 ccm Lösung in die Vene.

6 h. 10 m. bis 6 h. 20 m.	4,4	**26,4** ccm	vereinigt enthält d. Harn 2,63 Proc. Zucker.
6 h. 20 m. bis 6 h. 30 m.	3,0	18,0 =	

6 h. 30 m. bis 6 h. 35 m. 0,07 g Coffeinnat. benz. in die Vene.

6 h. 35 m. bis 6 h. 40 m.	2 ccm	24,0 ccm	der vereinigte Harn enthält 2,63 Proc. Zucker.
6 h. 40 m. bis 6 h. 50 m.	5 =	**30,0** =	
6 h. 50 m. bis 7 h. 3 m.	2,9 =	13,4 =	
7 h. 3 m. bis 7 h. 20 m.	2,2 =	7,7 =	

Da nach den bisher angeführten Versuchen noch immer der Verdacht bestehen kann, dass vielleicht doch ein Fesselungs- oder anderweitig durch die operativen Eingriffe hervorgerufener Diabetes vorliegt, so möge als Beispiel für die Wirkung des Diuretins hier ein Versuch folgen, bei welchem das Thier im Käfig ohne jede Operation beobachtet, und der Harn durch einfaches Abdrücken aus der Blase gewonnen wurde, nachdem das Diuretin mit der Schlundsonde per os beigebracht war.

Versuch VI. Kaninchen.

Das Thier hat in den letzten Tagen nur Rüben als Futter erhalten. Der Harn ist zuckerfrei.

10 h. 50 m. erhält das Thier 2 g Diuretin per os in 20 ccm Wasser.

10 h. 50 m. bis 1 h. 15 m. werden vom Thiere **56** ccm im Käfig gelassen. (NB. Der Käfig war vorher sorgfältig gereinigt und wurde der sofort abfliessende Harn in einem Becherglase aufgefangen.) 1 h. 15 m. werden abgedrückt **36** ccm	=	pro St. = (**38,0** ccm) (vermuthl. war aber die Diurese zu Anfang noch stärker)	enthält Zucker.

1 h. 15 m. werden abgedrückt 36 ccm enthält keinen Zucker mehr.

4 h. 10 m. aus der Blase abgedrückt 35 ccm = pro Stunde 12 ccm, zuckerfrei.

Bei einem anderen Versuche, vor welchem das Thier dagegen 2 Tage gehungert hatte, erzeugte eine intravenöse Injection von 0,4 g Diuretin weder eine besonders starke Diurese noch Uebergang von Zucker in den Harn. Die Harnausscheidung betrug in den ersten 75 Minuten nach der Injection 21 ccm, also nur 16,8 ccm pro Stunde, und sank dann in der nächsten Stunde auf 5 ccm herab.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass ebenso wie die Coffeinsulfosäure auch das Coffein und das Theobromin gleichzeitig mit einer Steigerung der Harnsecretion ein Uebertreten von Zucker in den Harn bewirken können, und es weist dies darauf hin, dass die Zuckerausscheidung in directer Beziehung zu der diuretischen Wirkung der Substanzen steht, und zwar derart, dass, wenn genügender Zucker sich im Blute befindet, dieser in den Harn übergeht, sobald durch eines jener Diuretica eine erhebliche Steigerung des Secretionsstromes in den Nieren bewirkt wird.

Unter diesen Umständen ist es auch durchaus verständlich, dass bei einer reichlichen Rübenfütterung, bei welcher die Anhäufung für die Ausscheidung disponibeln Wassers und Zuckers im Organismus offenbar begünstigt wird, bei gleichzeitiger starker Entwicklung der Diurese ein Uebertritt von Zucker im Harn sehr leicht stattfindet,

während bei der für eine Diurese und Zuckerausscheidung weniger geeigneten Kleien-, Brod- und Heufütterung gleichzeitig mit der verhältnissmässig geringen diuretischen Wirkung der Coffeinpräparate der Zucker im Harne fehlt.

Für die Berechtigung dieser Auffassung sprachen noch einige weitere Versuche, in welchen an demselben Thiere nach einander bei verschiedener Ernährung die Wirkung der Diuretica geprüft wurde. Es zeigte sich, wie aus dem letzterwähnten und auch aus dem folgenden Versuche ersichtlich, bei dieser Gelegenheit ausserdem, was ja auch zu erwarten war, dass bei völliger Nahrungsentziehung die Bedingungen sowohl für die Entwicklung der Diurese, wie die für den Uebertritt von Zucker in den Harn am ungünstigsten sind.

Versuch VII. Kaninchen.

Das Thier hat seit 5 Tagen gehungert.

27. November 1893. Es wird ihm in die Vena jugul. eine Cantüle eingebunden, die, von Zeit zu Zeit mit etwas $^1/_2$ proc. ClNa-Lösung durchspült, während des ganzen Versuchs wegsam bleibt.

	Berechnete Harnmenge pro Stunde
4 h. Der aus der Blase gedrückte Harn ist zuckerfrei. Es werden 0,5 g Diuretin in 3,5 ccm in die Vene injicirt. Per os erhält das Thier 26 ccm Wasser.	
5 h. 40 m. Es lassen sich 16 ccm Harn abdrücken, in welchem Zucker nicht nachweisbar	9,6 ccm
7 h. Es lassen sich abdrücken 7 ccm Harn, ebenfalls zuckerfrei	5,2 ccm
Das Thier erhält gemischtes Futter, Rüben, Kleie, Brod	
28. Nov. 11 h. Kein Harn im Käfig; abgedrückt können werden 58 ccm, welche aber keinen Zucker enthalten	3,6 ccm
11 h. 15 m. werden 0,5 g Diuretin in die Vene injicirt.	
1 h. abgedrückt 15 ccm Harn, zuckerfrei	8,5 ccm
5 h. abgedrückt 36 ccm Harn mit einer Spur Zucker .	9,0 ccm
29. Nov. 11 h. Seit gestern ist kein Harn gelassen. Es lassen sich abdrücken 95 ccm, welche keinen Zucker enthalten	5,3 ccm
Das Thier erhält reines Rübenfutter.	
30. Nov. 10 h. Das Thier hat keinen Harn gelassen; abgedrückt werden 105 ccm, welche keinen Zucker enthalten .	4,5 ccm
10 h. 30 m. werden 0,6 g Diuretin in die Vene injicirt.	
11 h. 20 m. werden 0,4 g Diuretin in die Vene injicirt.	
12 h. 15 m. abgedrückt 73 ccm Harn mit 0,19 Proc. Zucker	**32,4** ccm
2 h. 5 m. „ 85 „ „ „ 0,68 „ „	**46,3** ccm
5 h. 10 m. „ 87 „ „ „ 0,63 „ „	28,2 ccm
7 h. — m. „ 17 „ „ „ 0,25 „ „	9,2 ccm
1. Dec. 10 h. „ 71 „ „ „ geringen Mengen Zucker	4,7 ccm
6 h. 30 h. „ 44 „ „ ohne Zucker	5,1 ccm
2. Dec. 11 h. „ 191 „ „ „ „	11,5 ccm

Aus diesem Versuche ersieht man, dass erst nach reichlicher Rübenfütterung zugleich mit der vollen Entwicklung der diuretischen Wirkung des Diuretins es zum Uebertritt von Zucker in den Harn kommt. Aber man kann auch hier wie in den bereits früher aufgeführten Versuchen die Beobachtung machen, dass, wenn einmal dem Zucker der Weg in den Harn eröffnet ist, er auch noch in denselben übergeht, wenngleich die Harnsecretion auf eine Stufe herabsinkt, auf welcher sonst ein Zuckerübertritt nicht erfolgte.

Es überdauert also das den Uebertritt des Zuckers in den Harn begünstigende Moment, wie es scheint, die Ursache, die es hervorrief, nämlich den gesteigerten Secretionsstrom.

Ebenso wie durch Rübenfütterung kann aber auch durch Aufnahme von Wasser und Rohrzucker die Zuckerausscheidung in den Harn begünstigt werden. Wie der folgende Versuch zeigt, bedarf es hier aber erst einiger Zeit, bis diese Wirkung zu Stande kommt.

Versuch VIII. Kaninchen.

10 h. 45 m. erhält das Thier 20 g Zucker mit 40 ccm Wasser per os. Es wird eine Canüle in die Vena jug. eingebunden, nachdem die Blase ausgedrückt, das Thier frei im Käfig beobachtet.

11 h. 10 m. lassen sich 2 ccm Harn abdrücken, derselbe ist zuckerfrei	pro Stunde = 4,8 ccm
12 h. 30 m. 0,1 g Diuretin in 1 ccm Lösung in die Vene. Harnblase entleert.	
1 h. 20 m. lassen sich 7 ccm Harn abdrücken, ohne Zucker	pro Stunde = 8,4 ccm
3 h. 40 m. werden 5 ccm Harn ohne Zucker abgedrückt	pro Stunde = 2,1 ccm
4 h. 5 m. 0,25 g Diuretin in die Vene. Blase entleert.	
5 h. 20 m. werden 30 ccm Harn abgedrückt mit reichlichem Zuckergehalt	pro Stunde = 24,0 ccm
6 h. 30 m. werden 5 ccm Harn abgedrückt, die keinen Zucker enthalten.	pro Stunde = 4,2 ccm

Ueberblicken wir die Ergebnisse dieser Versuche, so scheint mir aus denselben hervorzugehen:

Dass die zur Gruppe des Coffeins gehörenden Substanzen (Coffeinsulfosäure, Coffein, Theobromin) am Kaninchen gleichzeitig mit einer Vermehrung der Harnsecretion eine Ausscheidung von Zucker in den Harn herbeizuführen im Stande sind, welch' letztere ihren Grund nur in der gesteigerten Secretion haben kann

und folglich als ein wirklicher **Nierendiabetes** aufgefasst werden muss.

Weitere Untersuchungen werden lehren müssen, ob auch bei anderen Thierarten, und etwa auch beim Menschen unter günstigen Bedingungen, d. h. wenn die Möglichkeit zu eine starken Diurese bei Gegenwart von Zucker im Blute gegeben ist, eine Zuckerausscheidung im Harn unter dem Einfluss des Coffeins und ihm nahestehender Substanzen, sowie auch durch andere Diuretica, wie Harnstoff, Salze, Calomel u. s. w., zu Stande kommen kann, und ob nicht auch ein derartiger Nierendiabetes gelegentlich klinisch zur Beobachtung gelangt.

Dafür, dass auch andere als die zur Gruppe des Coffeins gehörende Diuretica mit der Verstärkung des Secretionsstromes ein übergehen von Zucker in den Harn zu bewirken im Stande sind, sprechen die Untersuchung von Bock und Hoffmann[1]), welche nach intravenöser Infusion grosser Mengen einprocentiger Kochsalzlösung Glykosurie auftreten sahen, die sie aber nicht als eine Folge der gesteigerten secretorischen Thätigkeit der Nieren auffassten, sondern auf andere Weise zu erklären versuchten; sowie die Versuche von Kessler[2]), welcher an Katzen nach Injection von kohlensaurem Natron Zucker im Harn constatirte.

1) Archiv f. Anatomie u. Physiol. 1871. S. 550.
2) Versuche über die Wirkung einiger Diuretica. Diss. Dorpat 1877.

XVI.

Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Thieren.

Von

Dr. **L. Krehl** in Jena.

Die Frage von der Einheit des fieberhaften Processes kann jetzt mit mehr Aussicht als früher in Angriff genommen werden. Denn wenn für ihre Entscheidung untersucht werden muss, ob Stoffwechsel und Wärmeumsatz sich bei ätiologisch verschiedenen Arten von Fiebern principiell gleich oder verschieden verhalten, ob mit anderen Worten die durch eine Störung der Wärmeregulation bedingte Temperatursteigerung bei verschiedenen Fiebern auf gleiche oder, wie es weit wahrscheinlicher ist [1]), auf verschiedene Weise zu Stande kommt, so sind wir jetzt in der Lage, diese Untersuchung an Thieren auszuführen, nachdem wir besonders durch die Arbeiten der Bacteriologen gelernt haben, bei Thieren die verschiedensten Arten von Fieber künstlich zu erzeugen, während in früheren Zeiten experimentell nur das septische Fieber hervorzurufen war. Ausserordentlich wünschenswerth wäre es natürlich, Stoff- und Wärmebilanz fiebernder Menschen genau zu erfahren. Indessen dürften die gewaltigen Kosten der hierfür nothwendigen Vorrichtungen noch längere Zeit diesen Wunsch unerfüllt lassen. Jedenfalls sind Thierversuche im Stande, uns gewisse Einblicke in die genannten Verhältnisse zu gewähren. Will man sie in Angriff nehmen, so muss zunächst untersucht werden: Wie erzeugt man am Thier Fieber? Durch welche Einwirkungen kann man die Wärmeregulation in Unordnung bringen?

Die häufigste und wichtigste Ursache des Fiebers ist das Eindringen niederer Lebewesen in den Körper homöothermer Thiere: Würmer, Protozoen, Bacterien sind als Erreger von Fieber am Menschen bekannt. Wir können mit Sicherheit annehmen, dass die Mikroorganismen das Fieber durch Substanzen erzeugen, welche die Wärme-

1) Nach den Untersuchungen von Rosenthal, Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 82, Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVIII und Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 4.

regulation beeinflussen. Streitig ist, woher diese Stoffe stammen. Zwei Möglichkeiten kommen in Betracht: die Bacterien bilden sie aus dem Nährboden (also den Körpergeweben), oder sie tragen dieselben in ihrem eigenen Leibe; die Leiber gehen zu Grunde, jene Substanzen werden gelöst und resorbirt.

Zwischen beiden Arten von Stoffen wird gegenwärtig häufig streng unterschieden. Indessen ist es fraglich, ob dies mit Recht geschieht. Zunächst dürfte es noch nicht möglich sein, mit Sicherheit die einen ohne die anderen zu gewinnen. In allen flüssigen Nährböden gehen Bacterien zu Grunde; das, was von ihrer Leibessubstanz löslich ist, tritt in die Flüssigkeit über. Von den festen Nährböden gewinnt man durch Abschaben zwar leicht die Leiber — indessen auch sie kaum rein, denn in ihrer Umgebung dürften diejenigen Substanzen liegen, welche bei der Wechselwirkung zwischen Mikroben und Nährboden entstehen; ein Abwaschen der Leiber ist aber noch nicht möglich, ohne gleichzeitig ihre löslichen Substanzen auszuziehen.

Vielleicht ist die strenge Unterscheidung zwischen beiden Arten von Stoffen überhaupt nicht nothwendig. Denn wenn wir — was doch Wahrscheinlichkeit für sich hat — annehmen, dass manche Mikroorganismen dadurch auf die Stoffe des Nährbodens einwirken, dass sie dieselben in sich aufnehmen und theils für ihren Aufbau verwenden, theils in verändertem Zustande wieder aus sich ausscheiden, so sind eben alle Stoffwechselproducte einmal Theile der Leiber gewesen. Bei dieser Auffassung kommen sowohl die Bacterien, wie die Art des Nährbodens zu ihrem Recht: wie Manche vermuthen, sind die chemischen Stoffe, welche die Mikroorganismen erzeugen, bis zu einem gewissen Grade von den Stoffen des Nährbodens abhängig: zahlreiche Erfahrungen sprechen hierfür. Wie weit die Leistungen der Bacterien im Einzelnen mit der Beschaffenheit des Nährbodens wechseln, ist noch nicht allgemein bekannt. Wir wissen mit Sicherheit, dass die specifischen Gifte mancher Mikroorganismen auch auf sehr einfach zusammengesetzten Nährböden gebildet werden; man weiss dies z. B. für Tetanus und Diphtherie [1]), für Cholera [2]). Die jedenfalls complicirt zusammengesetzten Gifte dieser Mikroben werden also mit Sicherheit aus sehr einfachen Stoffen (Asparagin, milchsaures Ammon, Glycerin, Salze) aufgebaut, und man hat Grund zur Annahme, dass diese Gifte mehr in den Bacterienleibern aufgespart

1) Uschinsky, Archives de médecine expérimentale. 1893. — Derselbe, Centralbl. f. Bacteriologie. Bd. XIV. Nr. 10. — Buchner, Münchner med. Wochenschrift. 1893. Nr. 23—24.

2) Brieger und Cohn, Zeitschr, f. Hygiene. Bd. XV.

als ausgeschieden werden. Denn sie sind am reichlichsten enthalten in Bouillonculturen, welche mehrere Wochen alt sind.[1]) Da die Vermehrung der Bacterienzahl nicht dem Alter einer Cultur parallel geht, vielmehr nach kurzer Zeit aufzuhören pflegt und die Bildung des Giftes kaum sehr langer Zeit bedarf, so bleibt nur die Annahme übrig: jene Gifte werden bei dem Untergang zahlreicher Bacterienleiber, welcher sicher in alten Culturen reichlicher erfolgt, als in jungen, allmählich ausgelaugt.

Viel weniger hat man sich bisher mit der Natur und Herkunft der fiebererzeugenden Substanz der Bacterien beschäftigt; man weiss, dass sie in den Culturen lebender wie abgetödtete Mikroben vorhanden ist.[2]) Aber auch diese Thatsache bedarf noch eingehender Beleuchtung.

Erzeugen alle Bacterienarten Fieber? Vielleicht durch einen allen gemeinsamen Stoff? Thun sie es bei allen Thieren? Oder hängt die temperaturerhöhende Wirkung eines Mikroorganismus bei einer Thierart mit der Pathogenität für dieselbe zusammen? Welcher Natur ist der fiebererzeugende Stoff?

Wir untersuchten an Thieren (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Taube, Huhn, Igel) Bacterium coli, Pyocyaneus, Milzbrand-, Typhus-, Diphtheriebacillus, Vibrio Metschnikoff, Prodigiosus, Subtilis, Bacillus der Hühnercholera, Kommabacillus, Pfeiffer's Kapselbacillus, Proteus.

Das Bacterium coli ist aus Säuglingsfaeces frisch gewonnen, der Pyocyaneus von Herrn Dr. Schimmelbusch in Berlin aus Eiter, der Typhusbacillus von Herrn Dr. Kockel in Leipzig aus Typhusdarm neu gezüchtet — beide Herren waren so liebenswürdig, mir die Reinculturen zuzuschicken —; der Diphtheriebacillus ist aus einer Diphtheriemembran gewonnen und erwies sich als äusserst virulent gegen Meerschweinchen, ebenso der Cholerabacillus, welchen ich der Güte des Herrn Dr. Lickfett in Danzig verdanke; er stammt aus dem Darm eines im Juni 1894 in Danzig verstorbenen Kranken.

Die übrigen Mikroorganismen erhielt ich aus dem hygienischen Institut in Jena.

Die Züchtung der Bacterien erfolgte auf Kartoffeln oder auf Agar; nachdem sie 48—72 Stunden bei Bruttemperatur gewachsen waren, wurden sie mit einem Metallspatel oberflächlich abgekratzt und entweder bei 98° (½—1 Stunde) oder bei 60° oder durch Chloroform

1) Das ist bekannt z. B. für Diphtherie, ferner für Cholera.

2) H. Buchner, Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 10, Charrin et Ruffer, C. r. de la soc. de biologie. 1889.



abgetödtet. Zur Bestimmung des Gewichts trockneten wir die Bacterienleiber, schwemmten jedesmal vor dem Gebrauch die geeignete Menge trockner Leiber in sterilem Wasser auf und kochten von Neuem zur Sterilisirung. Verwendet wurden auch Bouillonculturen, in denen die Mikroorganismen 2 Tage bei Bruttemperatur gewachsen und welche durch Kochen sterilisirt waren. Wir sind uns wohl bewusst, dass das längere Kochen von Eiweisskörpern keine einwurfsfreie Methode ist, wenn es gilt, sie unverändert zu erhalten. Wie Neumeister[1]) zeigte, erfährt Fibrin beim Kochen eine Veränderung im Sinne der Hydratation. Wenn es bei genügender Temperatur (150°) eine geeignete Zeit (1 Stunde) gekocht wird, so entsteht aus Fibrin eine Albumose (Atmidalbumose), deren Eigenschaften Neumeister feststellte. Aus Untersuchungen von H. Buchner[2]) war bekannt, dass die fiebererzeugende Substanz der Bacterienleiber das Kochen verträgt, dass durch länger dauerndes Kochen mit gespanntem Dampf sogar aus den Leibern verhältnissmässig viel Fiebergift gewonnen werden kann. Man kann wohl kaum bezweifeln, dass mit dem genannten Verfahren viel Bacterieneiweiss in Albumose umgewandelt und dadurch löslich wird. ½—¾ stündiges Erwärmen auf 98° dürfte dagegen nur einen geringen Einfluss haben, und da zur Sterilisirung eine gleich bequeme Methode sonst nicht existirt, so haben wir unsere Bacteriengemische auf 98° erhitzt. Die mit Bouillonculturen gewonnenen Resultate sind nur vorsichtig zu verwenden, denn Charrin[3]) zeigte schon, dass die Bouillon der Bacteriologen unter Umständen allein im Stande ist, Fieber zu erzeugen. Wir werden darauf später zurückkommen und sehen, dass wahrscheinlich das dem Fleischsaft zugesetzte Handelspepton die Ursache der Temperatursteigerung ist.

Alle zu untersuchenden Flüssigkeiten wurden mit steriler Spritze unter sorgfältiger Wahrung der Antisepsis unter die Haut gespritzt. Wir wählten absichtlich das Subcutangewebe zur Einverleibung, weil wir eine zu schnelle Ueberschwemmung des Blutes mit den differenten Stoffen vermeiden wollten. Das Peritoneum erschien nicht geeignet, da von ihm aus sehr lebhafte Reflexe auf die Organe des Kreislaufs stattfinden, und das Blut durften wir nicht benutzen, denn durch Veränderung der Stoffe des Blutes selbst kann schon Fieber erzeugt werden (s. S. 235).

1) Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXVI.

2) Münchner med. Wochenschrift. 1891. Nr. 49.

3) Archives de physiologie. 1889.

Wir maassen unsere Thiere 2—3stündlich im After: Hunde, Kaninchen und Igel in 6 cm, Meerschweinchen und Vögel in 4 cm Tiefe.

Die Normaltemperatur der Hunde schwankt im Allgemeinen zwischen 37,5 und 39,9 (Angaben der Literatur[1]) und zahlreiche eigene Bestimmungen); indess giebt es zweifellos gesunde Thiere, welche nie über 39,0 haben. Kaninchen haben von 38,3 bis 39,9 — meist zwischen 39 und 40[2]), Meerschweinchen schwanken zwischen 37,3 und 39,5.[3]) Die Normaltemperatur der Taube lag bei unseren Thieren zwischen 41,0 und 42,5, die des Huhns ungefähr gleich hoch.[4]) Die Eigenwärme unserer Igel betrug in den Monaten Mai und Juni 34,8 bis 35,5.

Es ergiebt sich, dass die Temperatur mancher Thiere, welche wir benutzten, schon in der Norm beträchtliche Schwankungen macht; dieselben sind keineswegs so regelmässige wie beim Menschen; jedenfalls sind ihre Gründe viel weniger bekannt. Man weiss eigentlich nur, dass bei kalter Aussentemperatur die Eigenwärme der Thiere sich zuweilen tiefer hält, und dass sie bei jüngeren Individuen im Allgemeinen höher ist.

Wie soll nun bei diesen beträchtlichen normalen Schwankungen der Eigenwärme der Effect einer Einwirkung auf die Temperatur geschätzt werden? Sollen wir von Fieber sprechen nur, wenn die oberste Grenze der Normaltemperatur überschritten wird? Oder soll überhaupt der absolute Temperaturzuwachs in Rechnung gezogen werden? Bei dem ersteren Verfahren ergeben sich jedenfalls grosse Unregelmässigkeiten: ein Kaninchen mit 39,5 Normaltemperatur bekommt durch 1° Zuwachs beträchtliches Fieber, ein Hund mit 38,5 hat durch den gleichen Zuwachs noch nicht einmal die obere Grenze seiner Norm erreicht. Andererseits werden, wenn man nur den Zuwachs berechnet, Temperatursteigerungen gesehen, die offenbar ganz in den Bereich der Norm fallen; z. B. wenn der genannte Hund von 38,5 auf 39,5 steigt, so ist das ein Vorgang, der unter ganz normalen Verhältnissen jederzeit bei ihm eintreten kann und häufig eintritt. Wir geben deshalb immer die absoluten Temperaturen, zwischen denen

---

1) Ueber Temperatur der Hunde, s. Charles Richet, Revue scientifique. 1881. p. 301. — Ellenberger, Vergleichende Physiologie der Hausthiere. II. — Palmer, Diss. Strassburg 1886.

2) Ueber Temperatur der Kaninchen s. Ellenberger l. c., Palmer l. c., Gottlieb, Archiv f. exp. Path. Bd. XXVI. — May, Zeitschr. f. Biologie. 1894.

3) Die gleichen Grenzen fand Matthes, Archiv f. klin. Med. Bd. LIV.; vergl. auch Pfuhl, Zeitschr. f. Hygiene.

4) Etwa gleich lauten die Angaben der Literatur; vergl. Ellenberger l. c.

nach Eingriffen gewechselt wird, und werden für die Discussion beide Beziehungen berücksichtigen. Man ist beinahe versucht, zwischen einem absoluten und relativen Fieber zu entscheiden; ersteres würde man annehmen, wenn die oberste Grenze der Normaltemperatur überschritten wird, letzteres, wenn nur rasche und starke Schwankungen der Eigentemperatur innerhalb der normalen Grenzen beobachtet werden. Der Director der Jenaer Veterinärklinik, Herr Medicinalassessor Eber, theilte mir mit, dass die Thierärzte schon lange diese Schwierigkeiten empfänden und für die Verwerthung der Temperatursteigerungen innerhalb der normalen Grenzen grossen Werth auf die Form der Curve legten; wir möchten ebenfalls die Steilheit des Anstiegs für bedeutungsvoll halten.

Versuche an Vögeln und Igeln.

Bei Vögeln (Taube, Huhn) und am Igel gelang es uns nicht, Fieber zu erzielen; Bacterien, welche am Hund, Kaninchen und Meerschweinchen mit Sicherheit Fieber hervorriefen, zeigten sich hier gänzlich wirkungslos. Am Huhn versuchten wir Bacterium coli, Typhus, Diphtherie, Hühnercholera, bei der Taube dieselben Mikroben und ausserdem noch Pyocyaneus, Metschnikoff und Subtilis, beim Igel Bacterium coli, Pyocyaneus, Milzbrand, Typhus, Diphtherie, Prodigiosus. Theils Aufschwemmung von Bacterienleibern, theils Bouillonculturen wurden unter die Haut gespritzt — Alles, ohne deutliche Temperaturerhöhungen zu erzielen. Die abgetödteten Bacterien hatten auf die Temperatur der Thiere entweder überhaupt keine Wirkung oder setzten dieselbe um einige Zehntel herab. Bei den Tauben erzielten die verschiedenen Stoffe meist eine Herabsetzung der Eigentemperatur; nach verschiedenen Einwirkungen war dieselbe verschieden stark und betrug nach Metschnikoffbouillon sogar 2,8°; dabei ist von einem Collaps durch zu grosse Dosen keine Rede. Beim Huhn blieb entweder jede Wirkung aus, oder die Temperatur stieg um einige Zehntel bis 1°. Ueberschreiten der oberen Grenze der Normaltemperatur wurde bei keinem der Vögel von uns beobachtet. Auch in der Literatur habe ich nur eine Angabe über Fieber bei Vögeln finden können: Diem[1]) sah bei einem tuberculösen Huhn die Temperatur auf 44,3 steigen, während bei den anderen Hühnern während der Koch'schen Reaction Einwirkungen auf die Temperatur entweder ausblieben, oder die Temperatur sank. Das Fallen der Eigenwärme stimmt mit den erwähnten Ergebnissen, welche wir bei der Taube gewonnen.

1) Diem, Monatshefte f. prakt. Thierheilkunde. III.

Auch andere Stoffe nicht bacteriellen Ursprungs (s. S. 239), die bei anderen Thieren Fieber erzeugen, sind bei den untersuchten Vögeln und beim Igel wirkungslos. Wir versuchten z. B. Pepsin und Lab, ohne je eine Erhöhung der Temperatur zu erzielen (vgl. S. 239), im Gegentheil, sie sank sogar. Auch gegenüber den Versuchen, die Temperatur herabzusetzen, verhalten sich Vögel und Igel zweifellos anders als die sonst meist untersuchten Säugethiere.[1]) Bei Tauben sind verhältnissmässig grosse Gaben von Opium und Morphium nothwendig, um Temperaturabfall zu erzielen.[2]) Einer unserer Igel erniedrigte auf 0,08 Morphinum hydrochloricum seine Eigenwärme von 35,8 auf 34,7; bei einem anderen war 0,12 salzsaures Morphin wirkungslos für die Temperatur; Narkose trat dabei ein. Ein dritter Igel wurde bewusstlos chloroformirt, ohne dass seine Eigenwärme sich änderte. Dass bei dieser Thierart wesentlich grössere Schwankungen der Temperatur vorkommen, als wir sie bei höher stehenden Säugethieren zu sehen gewohnt sind, konnten wir öfters beobachten.[3]) Ein alter Igel vertrug die Gefangenschaft nicht recht und verweigerte die Nahrung. Am Tage vor seinem Tode sahen wir ihn mit einer Eigentemperatur von 16,7° in der Stube umherlaufen.

Versuche mit Mikroorganismen an anderen Säugethieren.

In der Tabelle des Anhanges ist versucht, die Erfahrungen der Autoren und unsere eigenen über den Einfluss von lebenden wie abgetödteten Mikroorganismen auf die Temperatur der Säugethiere darzulegen. Da die meisten Angaben über Temperaturverhältnisse sich nur beiläufig in Abhandlungen finden, welche zu anderem Zwecke geschrieben wurden, so wird, wie ich fürchte, eine gewisse Zahl von Angaben aus der Literatur übersehen sein. In der Tabelle ist hinter jeder Zahl der Name des Forschers angegeben, von dem sie mitgetheilt ist; die Versuche, bei denen Namen fehlen, habe ich selbst angestellt.

Es ergiebt sich, dass Bacterien der verschiedensten Art, welche durch Kochen abgetödtet sind, die Temperatur verschiedener Säugethiere zu erhöhen vermögen. Der Anstieg ist in der Regel ein continuirlicher, die Akme wird nach einigen (3—6) Stunden erreicht.

Der aus der gleichen Bacterienart gewonnene Stoff wirkt bei

1) Ueber die einschlägigen Untersuchungen vergl. Gottlieb, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI.

2) Lauter-Brunton und Cash, Beiträge zur Physiologie. Festschrift für C. Ludwig. Leipzig 1887.

3) Vergl. die interessanten Beobachtungen von Semon, Pflüger's Archiv. Bd. LVIII.

verschiedenen Thieren ausserordentlich verschieden: die Temperatur der einen bleibt unverändert oder steigt nur wenig, bei anderen entsteht hohes Fieber. Dabei scheint keine sichere Beziehung zwischen Erzeugung von Fieber durch die abgetödteten Producte eines Mikroorganismus bei einer Thierspecies und Pathogenität des Bacterium für die betreffende Thierart zu bestehen. Z. B. erzeugen Bacterium coli und Typhusbacillus, welche, soviel mir bekannt ist, für Hunde nicht eigentlich pathogen sind, gerade bei diesem Thier hohes Fieber. Dagegen haben gekochte Diphtherieleiber nicht den gleichen Effect, obwohl der Diphtheriebacillus für Hunde pathogen ist. Auch auf die Temperatur von Kaninchen und Meerschweinchen hatten unsere abgekochten Diphtherieleiber einen auffallend geringen Einfluss. Abgekochte Milzbrandleiber vermögen beim Hunde kein deutliches Fieber hervorzurufen, und doch ist der Milzbrandbacillus für Hunde pathogen, und Infection mit ihm erzeugt hohes Fieber. Wiederum steigert der vollkommen ungefährliche Subtilis die Temperatur von Hunden nicht unbeträchtlich.

Wir möchten nicht versäumen, zu bemerken, dass sich fast alle unsere Angaben auf Bacterienleiber beziehen, welche durch Kochen abgetödtet sind. Sicher ändern sich manche Ergebnisse, wenn der Einfluss der Siedehitze auf das Eiweiss der Bacterien vermieden bleibt, wenn schonendere Methoden des Abtödtens verwendet werden. Manche Zahlen könnten dafür sprechen. Z. B. wirken abgekochte Choleraleiber zweifellos anders als mit Chloroform getödtete. Ferner ist immerhin beachtenswerth, dass bei Schafen und Pferden filtrirte Diphtherieculturen Fieber hervorrufen, während bei unseren Thieren die abgekochten Leiber so schwach wirkten. Dass in Diphtherieculturen fiebererzeugende Substanzen durch Kochen zu Grunde gehen, konnten wir sogar sicher erweisen. Die geringe Wirksamkeit gekochter Diphtherie-Leiber und -Bouillon erwähnten wir schon. Wir haben nun eine 7 Wochen alte Diphtheriebouilloncultur keimfrei filtrirt: 20 ccm des Filtrats riefen bei einem 11 kg schweren Pudel Temperatursteigerung von 38,2 auf 40,9 hervor (Tod nach 2 Tagen), während 0,4 gekochte Leiber und 60 ccm gekochte Bouillon wirkungslos waren. Bei Kaninchen und Meerschweinchen ist die Wirkung dieser filtrirten Diphtheriebouillon auffallend gering. Kaninchen erhält 8 ccm: Temperatur von 38,0 auf 40,3, Meerschweinchen 4 ccm: Temperatur 37,3—39,4. Beide starben nach ca. 20 Stunden. Damit ist für Diphtherie erwiesen, dass die fiebererzeugende Substanz durch Kochen jedenfalls stark abgeschwächt wird. Andererseits ergiebt sich für Bacterium coli, Bacillus typhi, Pyocyaneus, Kapsel-

bacillus, dass Kochen die pyrogene Kraft der Leiber sicher nicht beeinträchtigt. Jedenfalls ist es verfehlt, die bei einem Mikroorganismus gefundenen Verhältnisse direct zu verallgemeinernden Schlüssen zu verwenden.

Die Dosen abgetödteter Leiber, welche sich, wenn überhaupt eine Wirkung eintritt, als günstig erwiesen, sind bei Hunden von 3—6 kg 0,1—0,3, bei Kaninchen von 1—1,5 kg 0,1, bei Meerschweinchen 0,05 g; von Bouillonculturen wurden 20, 10 und 5 ccm verwendet.

Die verschiedenen Thierarten zeigen sich sehr verschieden empfindlich gegen Eingriffe auf ihre Eigenwärme. Dass es bei Tauben, Hühnern und Igeln überhaupt nicht gelang, mit abgetödteten Bacterien Fieber zu erzeugen, erwähnten wir schon. Die Kaninchen, welche in der Norm ihre Temperatur in relativ engen Grenzen halten, bekommen ausserordentlich leicht Steigerung derselben über die Norm. Wie die Versuchsprotokolle ergeben, sind fast alle Arten von Bacterien im abgetödteten Zustande fähig, Kaninchen fiebern zu lassen. Nur die Bouillonculturen von Hühnercholera und Subtilis wirkten nicht stärker, als es bei Kaninchen schon die einfache Fleischbrühe thut. Bouchard[1]) giebt das Gleiche an für Staphylococcus aureus und Streptococcus erysipelatis.

Es wird später gezeigt werden, dass auch zahlreichen anderen Körpern eine besonders lebhafte Einwirkung auf die Eigenwärme des Kaninchens zukommt.

Hunde sind wesentlich schwerer zu beeinflussen; zwischen 38,0 und 39,9 halten sie die Temperatur den verschiedensten Einwirkungen gegenüber sehr zäh fest: nur fünf der untersuchten Mikroben: Bacterium coli, Bacillus typhi, Pyocyaneus, Pfeiffer's Kapselbacillus und Löffler's Bacillus vermochten am Hund sicheres Fieber hervorzurufen. Die übrigen Mikroorganismen erhöhen seine Temperatur entweder innerhalb der normalen Grenzen stärker (z. B. Metschnikoff), oder sie sind überhaupt ohne wesentlichen Einfluss. Bouillonculturen wirken beim Hunde in der Regel schwach.

Auch Meerschweinchen sind zweifellos widerstandsfähiger als Kaninchen; auch bei ihnen wird die obere Grenze der Normaltemperatur seltener und schwieriger überschritten, als bei diesen. Indessen sind Meerschweinchen doch weit leichter zu beeinflussen, als Hunde. Und wenn ihre Wärmeproduction einmal in Unordnung gekommen ist, so zeigen sie ein charakteristisches Verhalten: kleine Gaben des differenten Stoffes erhöhen die Temperatur, grössere senken sie häufig

1) Citirt nach Charrin, Archives de physiologie. 1886.

tief und unaufhaltsam herab. Zahlreiche Mikroben wachsen sehr schnell in der Bauchhöhle normaler Meerschweinchen. Injicirt man kleine Mengen solcher Organismen lebend in das Peritoneum, so gelangen grosse Mengen von Stoffen, welche in der genannten Weise different sind, in den Kreislauf, und die Temperatur der Thiere beginnt bald und unaufhaltsam zu sinken; nur zuweilen geht eine fieberhafte Steigerung voraus. Wie R. Pfeiffer an Choleravibrionen darlegte, sind, falls man abgetödtete Leiber dieser Mikroorganismen verwendet, zur Erzielung der gleichen Wirkung ungleich grössere Mengen Substanz nothwendig, weil die Vermehrung der Leiber fehlt. Hierbei beobachtet man nun schon häufiger starke Temperatursteigerung, und wenn gar abgetödtete oder sogar auch lebende Leiber unter die Haut gespritzt werden, so tritt sie in der Regel auf, wie zahlreiche Versuche erweisen.

In gleichem Sinne wie die Cholera beeinflussen noch viele andere Mikroben die Temperatur von Meerschweinchen; — verschiedene wirken aber verschiedenartig und verschieden stark — man beachte auch hier die starke Fieberwirkung des Bacterium coli. Der Pyocyaneus erzeugt sogar, wenn er lebend intraperitoneal injicirt wird, häufig Temperatursteigerung.

Der Ort der Injection ist für die Erfolge derselben zunächst dadurch von Bedeutung, dass Stoffe vom Blut aus am schnellsten, vom Unterhautgewebe am langsamsten an ihren Angriffspunkt — vermuthlich das Centralnervensystem — gelangen. Das Peritoneum dürfte in der Mitte stehen, doch näher dem Blut als der Haut. Bei dem Peritoneum kommen aber, wie schon erwähnt, daneben noch seine reflexerzeugenden Fähigkeiten in Betracht.

Jedenfalls sind Meerschweinchen vom Peritoneum aus schon mit kleinen Dosen lebender Bacterien unter starkem Temperaturabfall zu tödten. Auch Kaninchen sterben nach Injection lebender Mikroben in die Bauchhöhle leicht, indessen sind bei ihnen, um den Tod zu erzielen, doch wesentlich grössere Dosen nothwendig als bei den Meerschweinchen und bei jenen sinkt die Temperatur nach Injection tödtlicher Gaben in das Peritoneum doch weit seltener als bei diesen Thieren. Es zeigt sich eben immer wieder, dass die Neigung tiefe Collapstemperaturen zu bekommen den Meerschweinchen in besonderem Maasse zukommt.

Ueber die Natur der fiebererzeugenden Substanz, welche bei Bacterien in Betracht kommt, war, als diese Untersuchungen begonnen wurden, wenig bekannt: sie verträgt meist das Kochen, ist durch

Ammoniumsulfat und Alkohol fällbar, und Buchner[1]) spricht sie für einen Eiweisskörper an. Gegen diese Anschauung sind im Verlaufe des letzten Jahres Einwendungen gemacht worden. Centanni[2]) hat zahlreiche Mikroben auf Nährböden gezüchtet, welche frei von Eiweiss oder wenigstens von Handelspepton waren. Durch mehrstündiges Kochen derselben, Fällen mit Alkohol, Dialyse und nochmalige Alkoholfällung gewann er aus ihnen einen Stoff, der weder Eiweissreactionen gab, noch zu den Ptomainen gehörte und bei Kaninchen Fieber hervorrief. Voges[3]) züchtete Prodigiosus und Subtilis auf Uschinsky'scher Nährlösung und erhielt durch Fällung mit Ammoniumsulfatlösung oder Alkohol eine Substanz, welche keine Biuretreaction gab und in kleinen Dosen injicirt die Temperatur von Meerschweinchen steigerte, während grössere Gaben sie herabsetzten.

Um den Fieberstoff aus Bacterien zu gewinnen, wurden 3 g trockener Leiber von Bacterium coli commune in 1/2 Liter Wasser 1/2 Stunde lang auf 98° erhitzt und durch Pukal'sche Filter filtrirt.

5 ccm der klaren Flüssigkeit erzeugten beim Kaninchen in 2 Stunden hohes Fieber (41,5). Das Filtrat wurde nun bei schwach saurer Reaction mit Ammoniumsulfat gesättigt, der entstehende Niederschlag abfiltrirt, in Wasser gelöst und vom schwefelsauren Ammoniak befreit. Die daraus resultirende wasserklare Lösung gab starke Biuretreaction und enthielt 0,34 Proc. Trockensubstanz. Es handelt sich um eine Albumose. Pepton war überhaupt nicht in der primären Flüssigkeit, denn die nicht aussalzbare Flüssigkeit gab auch nach Concentration keine Biuretreaction. Diese nicht aussalzbare Flüssigkeit rief, nachdem sie von Ammoniumsulfat befreit war, auch kein Fieber hervor. Mit der ausgesalzenen Substanz wurden Versuche angestellt:

Hund	erhielt	0,068	Temperatur	stieg	von	38,3	auf	39,6
=	=	0,102	=	=	=	38,2	=	39,6
Kaninchen	=	0,017	=	=	=	39,3	=	39,9
=	=	0,034	=	=	=	39,6	=	40,8
Meerschweinchen		0,017	=	=	=	38,3	=	39,9

Danach kann man sagen, dass in Leibern von Bacterium coli, welche oberflächlich von Agar abgekratzt und 1/2 Stunde erhitzt waren, eine Albumose enthalten ist, und dass diese die Temperatur von Hund, Kaninchen und Meerschweinchen zu steigern vermag. Allerdings wirkt sie schwach — weit schwächer als das Ausgangsmaterial: 0,12 der Leiber steigerten die Temperatur eines Hundes

1) Münchner med. Wochenschr. 1891. Nr. 49.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 7 u. 8.
3) Zeitschr. f. Hygiene. 17.

von 38,0 auf 41, 0,1 der Albumose nur von 38,2 auf 39,6. Das kann an verschiedenen Ursachen liegen: entweder das giftige Eiweiss ist bei der Darstellung verändert worden, eine Annahme, die wenig für sich hat, denn nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen werden die Albumosen bei dem genannten Verfahren in ihren Eigenschaften nicht beeinflusst; oder die eigentlich wirksame Substanz ist durch jene Darstellungsweise gar nicht mit gewonnen worden, sei es, dass sie überhaupt nicht der Gruppe der Eiweisskörper angehört, sei es, dass sie durch halbstündiges Erhitzen auf 98° aus den Leibern nicht gelöst wird oder nicht entsteht. Man bedenke, dass dem Körper offenbar ganz besondere Kräfte zur Verfügung stehen, um Eiweiss zu verflüssigen, — die wichtigen Versuche von Gamaléia[1]) und besonders von R. Pfeiffer[2]) zeigen uns, wie Bacterienleiber im lebenden Organismus unter Umständen ausserordentlich rasch aufgelöst werden. So können Substanzen zur Wirkung kommen, welche ausserhalb des Körpers nicht in Lösung zu bringen sind; wir dürfen nicht mehr glauben: was nicht mit unseren chemischen oder physikalischen Einwirkungen ausserhalb des lebenden Körpers löslich ist, kann nicht im Körper wirken, da es am Ort der Einverleibung unbenutzt liegen bleiben muss. Und wer sagt uns, dass nicht bei der Lösung der Bacterienkörper im lebenden Organismus erst Substanzen gebildet werden können, welche thermisch besonders different sind?

Nur neue und ausgedehnte Untersuchungen können über die Natur der fiebererzeugenden Substanz Aufschluss geben. Wir unterlassen hier jedes weitere Eingehen, da Herr Dr. Matthes und ich mit einschlägigen Beobachtungen beschäftigt sind.

Versuche mit Substanzen nicht-bacteriellen Ursprungs.

In der Literatur finden wir weiter eine Reihe von Untersuchungen über die Injection von Stoffen, welche nicht von Bacterien erzeugt sind und doch Fieber produciren. Paulssen[3]) wird sie in seiner Dissertation kritisch zusammenstellen. Gerade bei ihnen waren noch ausgedehnte Beobachtungen nothwendig, um zu einem abschliessenden Urtheil zu gelangen. Es haben natürlich wesentlich diejenigen Substanzen Interesse, welche irgend welche Beziehungen zu dem thierischen Körper haben, sei es, dass sie in demselben entstehen, bei irgend welcher Gelegenheit in ihn ein- oder aus ihm ausgeführt

1) Annales de l'institut Pasteur. 1888.
2) Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene 18.
3) Ueber die Ursachen des Fiebers. Diss. Jena 1895.

werden, sei es, dass sie den Stoffen des Organismus nur chemisch nahe stehen.

Auch hier benutzten wir die vorher genannten Thierarten und fügten einige wenige Versuche an der Katze hinzu. Aus bekannten Gründen wurde fast immer die Einspritzung unter die Haut gewählt.

Zunächst war nachzusehen, ob die Subcutaneinspritzung als solche die Temperatur beeinflusst. Alle Injectionen wurden mit sterilisirten und desinficirten Instrumenten ausgeführt, die eingespritzten Flüssigkeiten hatten Stubentemperatur. 0,6 proc. Kochsalzlösung und destillirtes Wasser waren beim Hund, Kaninchen und Meerschweinchen völlig unwirksam; z. B.:

Hund 40 ccm destillirtes Wasser	38,7—38,7
Kaninchen 30 ccm = =	39,4—40,0
Meerschweinchen 5 ccm dest. Wasser	38,7—39,1

Auch Traubenzucker erweist sich als bedeutungslos:

Hund erhält 5 g in 20 proc. Lösung	38,3—38,4
Kaninchen erhält 1 g in 10 proc. Lösung	39,5—39,6
Meerschweinchen erhält 0,5 g in 10 proc. Lösung	38,9—39,3

Nachdem so erwiesen war, dass der Process der Injection als solcher ohne wesentlichen Einfluss auf die Temperatur ist, nahmen wir Einspritzungen von Eiweisskörpern vor. Wir hatten gesehen, dass das Eiweiss von Bacterienleibern die Temperatur zu steigern vermag. Es war nun wünschenswerth, zu untersuchen, wie andere Eiweissarten sich verhalten, besonders solche, welche ohne die Hülfe von Mikroorganismen entstanden sind. Einzelne Erfahrungen, besonders französischer Forscher, lagen schon vor: Wässrige Auszüge von Organen gesunder Thiere erzeugen bei Kaninchen, intravenös injicirt, Fieber: für Muskel, Milz, Niere, Leber, Nebennieren, Thyreoidea ist das festgestellt; auch alkoholische Auszüge der Milz steigern bei Schafen, solche der Muskeln bei Hunden die Temperatur. Muskeln, welche nach dem Tode des Thieres noch 1 Stunde lagen, ehe sie extrahirt wurden, gaben einen wirksameren Auszug, als ganz frische.[1]) Charrin[2]) schliesst aus allen diesen Versuchen, dass nicht nur in

1) Eine sehr sorgfältige Zusammenstellung der in Betracht kommenden Versuche bei Rouquès, Substances thermogènes extraites des tissus animaux sains Paris 1893; s. ferner die Arbeiten von Charrin in den Archives de physiologie. — Charrin, La maladie pyocyanique. Paris 1889. — Lépine, C. r. de l'Acad. des sciences 1889. — Roux, Annales de l'institut Pasteur 1888. — Roger, C. r. société de biologie 1893.

2) Charrin, Archives de physiologie 1889. Vergl. Gangolphe et Courmont, Arch. de méd. expér. III.



den Bacterienzellen, sondern im Protoplasma aller lebenden Zellen temperatursteigernde Stoffe vorhanden seien.

Auch die Secrete des Körpers erhöhen bei Kaninchen die Temperatur; Rouquès erwähnt dies für Milch, wenn sie auf Körpertemperatur erwärmt in den Kreislauf gebracht wird.

Harn, sowohl der gleichen wie einer anderen Thierart, erniedrigt anfangs die Temperatur des Kaninchens, erhöht sie dann nach der 1.—3. Stunde um 1,5—2°[1]). Nachtharn wirkt stärker als Tagharn. Die Ausscheidungen fiebernder Kranker erhöhen die Temperatur mehr als solche gesunder; besonders wirksam zeigte sich der Harn Tuberculöser, Pneumonischer und der von Kaninchen, welche mit Pyocyaneus inficirt waren. Untersuchungen über die wirksame Substanz des Harns habe ich nicht auffinden können.

Sehr bekannt ist, dass Injectionen von Blut häufig die Temperatur erhöhen. Sowohl wenn Blut der gleichen wie einer fremden Thierart eingespritzt wird, sehen wir Temperatursteigerung eintreten, gleichgültig, ob das injicirte Blut vorher defibrinirt war oder nicht. Durch die Arbeiten aus A. Schmidt's Laboratorium, besonders durch Köhler und Edelberg wissen wir, dass das Fibrinferment, jener räthselhafte Stoff, welcher aus den Zellen des Blutes stammt und zur Entstehung der Gerinnung wesentlich beiträgt, starke Temperaturerhöhungen zu erzeugen vermag. Ist Gelegenheit zur Entstehung dieses Körpers im Blut gegeben, so steigt die Temperatur: so wirkt die Transfusion fremden Bluts, welches Körperchen der anderen Species auflöst, so wirkt die Injection des defibrinirten Blutes, welches Ferment enthält, so die Injection grösserer Wassermengen in den Kreislauf[2]), denn auch durch sie werden die Erythrocyten und Leukocyten gelöst. Man könnte glauben, miteingeführte Mikroben seien die Ursache dieser Fieber; das ist jedoch dadurch ausgeschlossen, dass die Temperatursteigerung schon wenige Stunden nach der Injection eintritt. So entsteht wohl auch das Fieber, welches Volkmann und Genzmer[3]) bei subcutanen Fracturen zuerst beobachteten und als aseptisches Fieber beschrieben. Diese Fracturen sind mit mehr oder weniger starken Blutergüssen und der Zertrümmerung von Geweben verbunden, aus diesen kann dann Fibrinfer-

---

1) Vgl. Rouquès, l. c.; s. ferner die grundlegenden Arbeiten von Bouchard in den Comptes rendus de l'Acad. des sciences und in Bouchard, Leçons sur les autointoxications.

2) Billroth, Archiv f. klin. Chirurgie; Edelberg, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII; v. Bergmann, Petersburger med. Zeitschr. Bd. X.

3) Volkmann und Genzmer, Volkmann's Vorträge. Nr. 21.



ment und vielleicht auch Gewebsfibrinogen resorbirt werden. Dass die Resorption grösserer Blutergüsse direct Fieber erzeugen kann, hat Angerer[1]) experimentell dargethan.

Da von Bacterien herstammende Eiweisskörper Fieber hervorriefen, so untersuchten wir zunächst, wie sich anderes Eiweiss verhält.

Steriles Hühnereiweiss steigert die Temperatur nur unwesentlich, jedenfalls bei keiner der untersuchten Species über die Norm:

Hund 20 ccm	39,0—39,4
Kaninchen 20 ccm	39,2—40,0
= 10 =	39,1—40,0
Meerschweinchen 5 ccm	38,5—38,6

Nicht alle Versuche geben das gleiche Ergebniss; dann liegen aber immer zwei Einwände vor, welche sich nicht zurückweisen lassen. Da nicht alle Eierpräparate bacteriologisch untersucht wurden, ist es sehr gut möglich, dass sie zuweilen nicht steril waren. Oder es waren Thiere injicirt worden, welche schon benutzt waren. Wir werden später genauer zu erörtern haben, warum dadurch Fehler entstehen können; jedenfalls braucht steriles Eiereiweiss eine Fieberreaction der behandelten Thiere nicht zu erzeugen. Mit getrocknetem, sterilen Eieralbumin, welches in Wasser oder in $^1/_2$ proc. Soda gelöst war, erzielten wir andere Resultate:

Hund 5,0	38,0—39,9
Kaninchen 0,2	39,5—40,0
= 0,5	39,6—40,7
Meerschweinchen 0,2	39,0—40,5

Hier ist also, wenn die Dosis genügend gross gewählt war, immer beträchtliche Steigerung über die Normaltemperatur eingetreten — der benutzte Hund gehörte zu denen, welche normal nie über 39,0 hatten; allerdings müssen wir erwähnen, dass sämmtliche Thiere, denen das Eieralbumin injicirt wurde, bereits zu anderen Versuchen gebraucht waren.

Nächstdem untersuchten wir eine Reihe anderer Eiweisskörper, welche zum Theil in die Reihe der Albumine und Globuline gehören.

Harnack's aschefreies Eiweiss	Kaninchen	gebraucht	0,5	39,6—40,7
	=	=	=	39,4—40,7
	Meerschweinchen	=	0,3	38,5—39,3
				39,3—39,9
	Taube	=		41,2—39,3

1) Klinische und experimentelle Untersuchungen über Resorption von Blutextravasaten. Würzburg 1879.



Serumalbumin	Kaninchen	gebraucht	0,4	39,1—40,6
	Meerschweinchen	=	0,3	38,8—40,0
Globulin	Kaninchen	=	0,5	39,3—40,7
	Meerschweinchen	=	0,3	39,2—40,2
Vitellin	Kaninchen	=	0,5	39,5—40,3
	Meerschweinchen	=	0,2	38,3—39,9
Glutencasein	Kaninchen	=	0,5	39,4—40,4
Trockenpankreas	Kaninchen	=	0,5	39,2—40,4
Behring's Diphtherieheilserum I	Kaninchen	=	2 ccm	39,6—40,2
	Meerschweinchen	neu	2 =	38,6—40,5
Nuclein	Kaninchen	gebr.	0,3	39,6—40,8
	=	neu	0,2	38,8—40,3
	Meerschweinchen	gebr.	0,2	38,6—39,0

Sämmtliche Präparate ausser dem vorletzten sind von Dr. Grübler in Leipzig bezogen. Das Serumalbumin stammt aus Pferdeblut, das Globulin aus Augenlinsen, das sogenannte Glutencasein aus Kleber, das Nuclein aus Hefe. Die Präparate wurden in 5—20 ccm steriler Kochsalzlösung oder 0,3 proc. Sodalösung theils gelöst, theils aufgeschwemmt, einzelne waren bacteriologisch auf Sterilität untersucht.

Am Menschen verhalten sich manche der Präparate, wie es scheint, anders. 5—10 g Nuclein dem Gesunden vom Magen aus einverleibt, bleiben ohne jede Wirkung, während sie, wie wir später sehen werden, den Tuberculösen stark beeinflussen. Das Behring'sche Heilserum erzeugt bei Kindern nie Fieber, weder wenn sie gesund sind, noch wenn sie an Diphtherie leiden.

Milch.

Sehr zahlreiche Versuche stellten wir mit Milch und mit Casein an. Letzteres wurde theils von Dr. Grübler in Leipzig bezogen, theils nach Hammarsten's Vorschrift von mir selbst dargestellt; zur Lösung rieben wir das stark sauere Casein mit verdünnter Natronlauge oder Kalkwasser bis zu neutraler Reaction an. Die injicirte Milch war stets frisch bezogen und sofort sterilisirt worden; Agarröhrchen zeigten, dass sie steril war. Milch wie Casein steigerten die Temperatur bei Kaninchen und Meerschweinchen.

Es steigt die Temperatur:

neuer Kaninchen	nach	Injection	von	ca.	20 ccm	Milch	um	0,9°	(4 Thiere)
gebr.	=	=	=	=	=	=	=	1,5°	(11 =)
neuer Meerschweinchen		=	=		5 =	=	=	1,1°	(4 =)
gebr.	=	=	=		= =	=	=	1,6°	(5 =)

Es steigt die Temperatur:

neuer Kaninchen	nach	Inject.	von	0,3—0,5	Caseinnatron	um	1,1°	(3 Thiere)
gebr.	= =	=	=	=	=	=	1,5°	(5 =)
neuer Meerschwein. n.	=	=		0,3	=	=	1,4°	(2 =)
gebr.	= =	=	=	0,2	=	=	1,6°	(1 Thier)

Es wird die obere Grenze der Normaltemperatur überschritten nach Injection von

ca. 20 ccm	Milch	bei	neuen	Kaninchen	um	0,3°
=	=	=	gebr.	=	=	1,1°
= 5 =	=	=	neuen	Meerschweinchen	=	0°
=	=	=	gebr.	=	=	0,6°
0,3—0,5	Caseinnatron	bei	neuen	Kaninchen	um	0,5°
=	=	=	gebr.	=	=	1,1°
0,3	=	=	neuen	Meerschweinchen	=	0°
0,2	=	=	gebr.	=	=	0,8°

Der anscheinend sehr verschiedene Grad der Temperaturerhöhung ordnete sich, wenn man wieder unterscheidet, ob frische oder schon benutzte Thiere injicirt werden. Erhält ein frisches Kaninchen 20 ccm Milch subcutan, so erhebt sich die Temperatur und überschreitet die Normalgrenze; auch bei Meerschweinchen beträgt die absolute Steigerung etwa 1°, entsprechend den früher geschilderten Verhältnissen wird die obere Grenze der Norm jedoch nie überschritten.

Ganz anders sind die Ergebnisse, wenn man Thiere benutzt, welche schon Milch oder Casein oder Bacterien oder irgend einen Eiweisskörper erhalten. Die vorstehenden Tabellen geben darüber Aufschluss. Man sieht also: der Organismus der Kaninchen und Meerschweinchen verhält sich gegenüber in den Kreislauf eingeführtem Casein verschieden, je nachdem bereits Einwirkungen auf ihn stattgefunden haben oder nicht. Wir kommen darauf nochmals zu sprechen.

Wir haben Casein statt an Natron an Kalk gebunden, wir haben es durch Kochen mit Natronlauge denaturirt, wir haben Casein mit Pepsin verdaut, die verdaute Flüssigkeit ausgesalzen und aus ihr Caseose gewonnen. Keiner dieser anderen Körper verhielt sich principiell anders als das Casein; sie erhöhen die Temperatur der genannten Thiere unter gleichen Umständen ungefähr in gleicher Weise wie das unveränderte Casein. Das Interessante ist, dass gebrauchte Thiere sich anders verhalten, als neue.

Wir müssen uns vorerst mit der Anführung dieser Thatsache begnügen; erst weitere Untersuchungen können ergeben, wie weit die Art der vorausgehenden Eingriffe die Entstehung der Temperatursteigerung begünstigt. Jedenfalls aber fordert die Erfahrung dazu auf, auch bei der Injection anderer Substanzen darauf zu achten, ob frische Thiere sich anders verhalten, als bereits gebrauchte.

Enzyme.

Wir versuchen weiter käufliche Enzympräparate, welche zum grössten Theile von Dr. Grübler in Leipzig bezogen waren. Dass

auch die besten nur Spuren der enzymatisch wirksamen Substanz enthalten, konnte man sich freilich nicht verhehlen. Irgend welche Eiweisskörper dürften reichlich in den käuflichen Enzymen enthalten sein, unsere Präparate gaben auch sämmtlich starke Biuretreaction.

Seit langer Zeit ist bekannt[1]), dass die käuflichen Präparate mancher Enzyme nach subcutaner oder intravenöser Einverleibung bei Kaninchen, Hunden, Menschen Fieber erzeugen. Bei Meerschweinchen setzen manche Präparate, z. B. Pankreatin, nach Injection in die Bauchhöhle die Temperatur herab.[2])

Wenn man bedenkt, dass zahlreiche Arten von Eiweiss an sich Fieber hervorrufen, so ist nur die Frage, ob die Temperatursteigerung nach Enzyminjection gerade auf die Wirkung des Enzyms zurückzuführen ist, ob nicht die mitinjicirten Eiweisskörper das Maassgebende sind. Mancherlei Erwägungen liessen das Letztere als das Wahrscheinliche annehmen. Vom Pepsin sieht man z. B. nicht recht ein, wie es in den alkalisch reagirenden Körpersäften zur Wirkung kommen soll. Ausserdem hatte Herr Geheimrath Kühne die Liebenswürdigkeit, mir mitzutheilen, dass Enzympräparate von grosser Reinheit und Wirksamkeit ohne Einfluss auf die Temperatur von Kaninchen sein können, wie Herr Dr. Gottlieb fand.[3])

Nachdem ich mich selbst überzeugt hatte, dass es für die Erzeugung von Fieber gleichgültig war, ob man das injicirte Pepsin gekocht hatte oder nicht, kochte ich sämmtliche Enzympräparate vor dem Gebrauch mindestens 1/2 Stunde lang im Wasserbad. Damit war ausgeschlossen, dass für die erzielten Temperaturwirkungen das Enzym selbst überhaupt in Betracht kam. Auch Gottlieb fand, dass gekochte Enzyme sich bezüglich ihrer Einwirkung auf die Temperatur genau so verhalten, wie frische.

Wir injicirten Pepsin, Lab, Diastase, Invertin und Papayotin in zahlreichen Einzelversuchen. Das Pepsin wurde in dem Laboratorium von Dr. Grübler aus Schweinemagen, das Lab aus Kälbermagen gewonnen. Die Diastase ist aus Malz dargestellt, das Invertin aus Hefenauszug. Beide Körper sind durch wiederholte Alkoholfällung gereinigt.

Pepsin.

Hund 5 g intravenös (Präpar. von Merck) 37,4—39,3 v. Bergmann und Angerer, Würzb. Festschr.

---

1) v. Bergmann und Angerer, Würzburger Festschrift. — Mendelson, Virchow's Archiv. C. — Hildebrandt, Virchow's Archiv. CXXI u. CXXXI.

2) Hueppe, Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 17.

3) Die Versuche sind noch nicht veröffentlicht.



		0,2 g	37,9—38,8	
		0,15 g	37,8—38,7	
		6,0 g intravenös	39,7—41,0	Mendelson, Virch. Arch. C.
Katze		1,0	38,6—39,2	
Kaninchen		0,1 Pepsin intrav.	38,5—40,0	Hildebrandt, Virch. Arch. CXXI.
	neu	0,2	38,2—40,2	
		0,4	39,8—40,3	
	gebr.	0,25	39,4—41,0	
		0,4	39,2—40,3	
Merrschwein.	neu	0,18	37,8—39,1	
	gebr.	0,1	38,6—40,2	
		0,2	39,9—40,5	
Taube		0,3	41,2—40,2	

Lab.

Hund		1,0		38,0—39,6
		2,4		38,5—39,5
Kaninchen	neu	0,4		38,8—40,6
	gebr.	0,3		39,2—40,9
	=	0,3		39,3—40,8
	=	0,5		39,3—41,1
	=	0,5		39,5—41,3
			ausgesalzen	39,4—40,8
Meerschweinch.	neu	0,18		37,7—39,3
	gebr.	0,26		38,0—39,2
	=		ausgesalzen	39,0—39,8
	=		=	39,5—40,8
Taube		0,3		41,6—40,3
		1,0		35,1—34,8

Invertin.

Hund	0,3	37,9—40,5		
	0,4	38,8—39,9		
	0,3	37,9—39,6	(41,1)	
	0,15 intravenös	38,5—40,2		
Katze	0,2	38,9—39,6		
Kanichen	0,1	39,7—41,0	(41,5)	Hildebrandt, Virch. Arch. CXXI.
	0,1 intravenös	38,8—40,5		
	0,15	39,2—41,0		
	0,2	39,1—40,2		
Hund	0,5 intravenös	39,1—39,8		
	0,2 gekocht	38,2—39,7		
Kaninchen	gebr. gekocht	39,0—40,8		

Roussy (Gaz. des hôpit. 1889. No. 19 u. 31) erzeugte bei Hunden durch intravenöse Injection eines Invertin enthaltenden Substanz hohes Fieber.

Emulsin.

Kaninchen	0,2	39,2—41,1	Hildebrandt, Virch. Arch. CXXI.
	0,1	39,1—40,8 (41,0)	

Diastase.

Hund	3,0 gekocht	39,0—39,8	Hildebrandt, Virch. Arch. CXXI.
	3,0 =	38,4—40,0	
Kaninchen	0,05	39,0—40,7	
gebr.	0,4 gekocht	39,5—41,0	
=	0,3 =	39,5—40,5	
neu	0,4 =	39,5—40,7	
Meerschweinchen gebr.	0,2 gekocht	38,1—40,0	

Chymosin.

Kaninchen	0,5	39,0—40,5	Hildebrandt, Virch. Arch. CXXI.

Chymosin bei Menschen durch Klystier verabreicht, erzeugt Temperatursteigerung.

Myrosin.

Kaninchen 0,15 39,5—40,8 Hildebrandt, Virch. Arch. CXXI.
Mensch 0,1—0,2 in Klysma Temperatursteig. um 0,5—2° Hildebrandt, Virch. Arch. CXXXI.

Stärkere Temperatursteigerung durch gleiche Dosen an Lupösen.

Papayotin.

Kaninchen gebraucht 0,5 gekocht 38,9—41,0
Meerschweinchen intraperit. Temperaturabf. Voges, Ztft. f. Hyg. XVII.

Pankreatin.

Meerschweinchen intraperit. 38,4—30,4 Hueppe, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
Hund: frisches Pankreas von Ochsen mit Salzsäure intravenös 37,5—39,2 v. Bergmann u. Angerer.

Trypsin.

Kaninchen	7 ccm sehr wirksamer Lösung	39,0—40,2	Gottlieb.
=	6 ccm derselben Lösung gekocht	38,9—40,3	=
=	4 ccm anderer sehr wirks. Lösung	0	=
=	5 ccm = = = = gek.	0	=

Ott und Collmar (Journ. of physiol. VIII) beobachteten bei Kaninchen nach Injection von Trypsin und Papayotin häufig hohes Fieber.

Die Versuche ergeben also die gleiche Wirkung der gekochten wie ungekochten Enzyme. Interessant ist, dass Pepsin und Lab bei der Taube die Temperatur herabsetzen; sie wirken also ganz ähnlich wie manche Bacterienleiber, auf einen Vogel anders als auf Säugethiere. Beim Meerschweinchen vermögen auch hier wieder grössere

Dosen intraperitoneal einverleibt die Temperatur rasch und stark zu erniedrigen.

Aus dem Lab ist die fiebererregende Substanz mit Ammoniumsulfat aussalzbar. Es ist nach all diesen Erfahrungen sehr wahrscheinlich, dass albumosenartige Eiweisskörper in den Enzympräparaten die Temperatursteigerung hervorrufen.

Wir machten dann noch einige Versuche mit Fibrinferment, welches nach Alexander Schmidt's Vorschrift hergestellt war. Zahlreiche Erfahrungen lagen schon vor, nur Einiges war zu vervollständigen. Allerdings darf man sich dabei nicht verhehlen, dass mit dem sogenannten Ferment immer noch andere durch Alkohol fällbare und in Wasser lösliche Stoffe eingespritzt werden.

Injection von Fibrinferment, welches nach A. Schmidt's Vorschrift hergestellt ist, in das Blut von Hunden ruft Fieber bei denselben hervor [1]); fermenthaltiges Blut wirkt ebenso bei Hunden wie bei Kaninchen, sowohl wenn es ins Blut, als auch wenn es unter die Haut gespritzt wird. [2]) Auch die Injection fermentfreien Blutes und destillirten Wassers kann bei Hunden und Katzen Temperatursteigerung erzeugen; man findet alsdann im Blut Fibrinferment. [1]) Injection fremden defibrinirten Blutes erzeugt am Menschen Fieber. [2]) Die Resorption grösserer Extravasate des eigenen Blutes steigert die Temperatur des Menschen. [2]) — Also die vorliegenden Untersuchungen ergeben, dass die Injection von Blut immer dann die Temperatur erhöht, wenn es entweder jenen räthselhaften Stoff enthält oder wenn Gelegenheit zur Entstehung desselben durch Auflösung von Körperchen gegeben ist.

Bei septischem Fieber des Menschen ist Fibrinferment gefunden worden [1]); bei zahlreichen anderen Fiebern wurde es vermisst. [3])

Wir haben Fibrinferment nach Alexander Schmidt's Vorschrift hergestellt und noch einige Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen gemacht; es wurde unter die Haut gespritzt:

Fibrinfermentlösung	aus	0,5	Blutcoagul.	Kaninchen	neu	39,4—40,6
=	=	=	=	=	gebr.	39,2—41,3
=	=	=	=	=	=	39,1—41,0
=	=	0,2	=	Meerschweinchen	=	38,3—39,4
=	=	0,3	=	=	=	39,0—39,5
=	=	0,3	=	=	=	39,2—40,3
=	=	0,8	=	=	=	38,2—39,3

1) Edelberg, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII.

2) Angerer, Klin. u. exp. Untersuchungen über Resorption von Blutextravasaten. Würzburg 1879.

3) Hammerschlag, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII.

Hydrirte Eiweisskörper.

Die Untersuchung von Albumosen und Pepton hat ein besonderes Interesse. Waren wir überhaupt davon ausgegangen, zu untersuchen, wie Eiweisskörper, die ohne Mitwirkung von Mikroorganismen entstanden sind, im Vergleich zu denen wirken, welche von Bacterien erzeugt sind, so mussten wir auf die Wirkung des hydrirten Eiweiss besonders gespannt sein, denn aus Bacterienleibern lassen sich ja, wie schon gezeigt, albumosenartige Körper gewinnen, welche von Einfluss auf die Temperatur behandelter Thiere sind. Die Versuche mit Injectionen hydrirter Eiweisskörper sind schwierig anzustellen, weil die Beschaffung reiner Präparate nicht leicht ist; alle Handelspeptone sind bekanntlich Gemische verschiedener Arten von Albumosen, eventuell mit Spuren von echtem Pepton; sie wechseln alle in der Zusammensetzung. Mit solchen Präparaten lässt sich kaum ein klares Resultat erwarten, mit reinen führte ich nur wenige Versuche aus, da Herr Dr. Matthes gleichzeitig den Einfluss hydrirter Eiweisskörper auf die Temperatur von Säugethieren untersuchte.[1])

Es lagen schon Erfahrungen über den Einfluss von Albumosen und Pepton auf die Temperatur der Kaninchen vor. Ott und Collmar[2]) injicirten Proto- und Deuteroalbumose sowie Pepton; Chittenden hatte die Präparate hergestellt. Die Ergebnisse waren keine einheitlichen: ein Theil der Thiere bekam nach jedem der Körper Fieber, bei anderen Kaninchen blieb jede Wirkung aus. Man kann sich des Gedankens nich erwehren, dass theils frische, theils schon gebrauchte Thiere injicirt wurden, und dass damit die Ungleichmässigkeit der Wirkung zusammenhängt.

Die Protalbumose, welche ich benutzte, ist von Herrn Professor Neumeister dargestellt und mir freundlichst überlassen, die Deuteroalbumose stammt theils ebenfalls von Prof. Neumeister, theils von Dr. Matthes, Heteroalbumose und Pepton von Letzterem. Die Atmidalbumose bereitete ich selbst nach der Vorschrift von Neumeister[3]), die Fleischsäure ist von Herrn Dr. Siegfried in Leipzig dargestellt[4]) und mir zu Versuchen überlassen.

Handelspeptone.

Hund	5 g	Wittepepton	38,7—39,3
Kaninchen neu	1,0 g	=	39,0—40,2
= =	1,0 g	=	39,1—40,0
= =	1,0 g	=	39,3—38,0

1) Siehe Matthes, Archiv f. hlin. Med. Bd. LIV.

2) Ott und Collmar, Journ. of Physiol. VIII.

3) Zeitschrift für Biologie. Bd. XXVI.

4) Siegfried, Du Bois Arch. 1894.



Kaninchen	eiternd	1,0 g	Wittepepton	39,6—40,8	Matthes-Krehl.
=	=	1,0 g	=	38,9—40,3	= =
=	=	1,0 g	=	38,9—40,9	= =

Pepton. sicc. e carne (König) 0,5 g 39,4—41,2

Kaninchen gebraucht	0,5	Antweiler's Präp.	40,0—40,9
= =	0,5	Somatose	39,3—40,4
Meerschweinchen gebr.	0,3	=	39,0—39,7

Reine Präparate.

Protalbumose.

Kaninchen neu	0,5	38,9—40,7
Meerschweinchen neu	0,2	38,0—38,8

Deuteroalbumose.

Hund	5,0 salzfreie	38,0—39,4	
	1,0	39,2—40,7	Matthes-Krehl.
Kaninchen neu	0,5	0	Matthes.

Junge Thiere bekommen Fieber. =

Meerschweinchen neu	0,3—1,0	Fieber bis 41,3.	Matthes.
	0,01—0,02	Keine Wirkung oder Temperaturerhöhung um einige Zehntel Grad.	

Heteroalbumose.

Kaninchen neu	0,5	39,2—40,2	Krehl-Matthes.
Meerschweinchen	0,5	37,8—38,6	Matthes.

Atmidalbumose.

Kaninchen	0,5	38,2—40,1	
=		39,0—40,0	
=	0,5	40,4—40,4	
=		39,0—40,1	
Meerschweinchen	0,5	39,4—39,6	Matthes.

Pepton.

Hund	0,1	38,8—39,6	Krehl-Matthes.
=	0,5	39,3—39,5	
Kaninchen neu	0,1	38,6—39,0	
= =	0,1	0	
= =	0,25	39,2—39,6	
= gebr.	0,025	39,4—40,7	
Meerschweinchen	0,005	38,0—40,0	Matthes.
=	0,01	38,0—39,6	
=	0,02	38,0—40,8	

Fleischsäure (Antipepton).

Kaninchen neu	0,3	38,0—39,2	stirbt.
= =	0,4	39,1—38,3	
Meerschweinchen neu	0,2	0	

Die Versuche mit den hydrirten Eiweisskörpern ergeben sehr merkwürdige Resultate. Zunächst wirken die käuflichen Präparate einigermaassen inconstant; das Witte'sche Pepton beeinflusst Thiere, welche eitern, zuweilen stärker als gesunde. Die Eiterung war von

Herrn Dr. Matthes und mir auf aseptischem Wege durch Injection von Crotonöl und Creolin erzeugt worden; oder die Thiere hatten eiternde Ohrwunden.

Auch die mit reinen Präparaten erzielten Resultate sind schwer verständlich. Zunächst fällt eine grosse Unempfindlichkeit der Hunde auf. Das bei Meerschweinchen so stark wirkende reine Pepton hat in einer Dosis, in welcher Bacterienleiber schon äusserst stark wirken, noch keinen sicheren Einfluss. 5 g salzfreie Deuteroalbumose steigern um 1,4°, ohne dass die Normaltemperatur überschritten wird; 1 g salzhaltige Deuteroalbumose steigert ebenfalls um 1,5° mit Ueberschreitung der Normaltemperatur. Auch das Kaninchen, dessen Temperatur sonst so leicht gestört wird, bleibt durch 0,5 Deuteroalbumose und 0,1 Pepton unbeeinflusst. Nur das Meerschweinchen reagirt schon auf kleinste Dosen Pepton und auf grössere von Deuteroalbumose. Das mit gespannten Dämpfen hergestellte Präparat wirkt auf beide Arten Thiere sehr schwach.

Das Antipepton Siegfried's hat auf die Temperatur überhaupt keinen erheblichen Einfluss, obwohl es auf das Kaninchen, wenigstens zuweilen, stark giftig wirkt.

Bouillon.

An die Versuche mit Albumosen und Peptonen schliessen sich naturgemäss solche mit Bouillon an, denn diese in der Form, wie sie von den Bacteriologen zu Culturzwecken benutzt wird, enthält ja 1—2 Proc. Handelspepton zugesetzt.

Fleischsaft:	Kaninchen neu		39,9—39,9
	Meerschweinchen neu		38,2—39,4
	= gebr.		38,6—40,0
Fleischsaft bei 120° bereitet,	Kaninchen neu		39,0—40,1
Bouillon mit 1 % Handelspepton,	Meerschweinchen	= 5 ccm	38,2—39,1
=	=	= 5 =	38,4—39,2
=	=	= 5 =	37,9—39,3
=	=	= 5 =	37,8—39,3
5 ccm Bouillon,	Meerschweinchen	nach Pyocyaneus	38,4—34,0 +
5 = =	=	gebraucht	38,8—40,5
5 = =	=	nach Diphtherie	38,6—40,4
10 ccm Bouillon,	Kaninchen	neu	39,1—40,0
10 = =	=	nach Subtilis	39,7—40,1
10 = =	=	nach Typhus	39,3—40,9
10 = =	=	neu, aber krank	40,0—41,7

Reiner Fleischsaft, dargestellt durch 24stündige Maceration von ½ kg Rindfleisch mit ½ Liter Wasser in der Kälte, Kochen, Filtriren, Sterilisiren, wirkt beim Kaninchen überhaupt nicht auf die

Temperatur ein; beim neuen Meerschweinchen steigert er dieselbe innerhalb der normalen Grenzen, beim gebrauchten werden letztere sofort überschritten. Wird der Macerationsbrei nicht einfach aufgekocht, sondern 1 Stunde mit gespannten Dämpfen (120°) behandelt, so steigert er die Eigenwärme auch des Kaninchens, aber nur in sehr geringem Maasse — das entspricht den Erfahrungen mit Atmidalbumose, über die wir berichteten; solche entsteht eben bei der genannten Behandlungsweise des Fleisches, aber sie hat nur sehr geringen Einfluss auf die Temperatur. Sehr interessant sind die Ergebnisse, welche mit der 1 Proc. Handelspepton enthaltenden bacteriologischen Bouillon gewonnen wurden. Beim Meerschweinchen finden wir die Verhältnisse ganz ähnlich, wie sie für die Milch besprochen wurden. 5 ccm Bouillon steigern am gesunden die Temperatur im Mittel um 1,1°, beim gebrauchten, wenn überhaupt, dann um 1,8°; bei jenem wird die Normaltemperatur nie, bei diesem stets überschritten. In einem Falle entwickelte sich nach 5 ccm Bouillon ein tödtlicher Collaps.

Schwierig zu beurtheilen sind auch hier wieder die Ergebnisse der Kaninchenversuche: sicher braucht die Temperatur nach Einspritzung von 10 ccm Bouillon nicht über 40° zu steigen — kann also ganz normal bleiben, ebenso ergeben sich aber Steigerungen bis 41,7°; auch hier wieder ist das mit Typhus vorbehandelte Thier durch die Bouillon weit stärker beeinflusst, als ein normales. Dass die Art der Vorbehandlung von Einfluss ist, zeigt die geringe Temperatursteigerung des Subtilis-Kaninchens — zugleich auch ein Beweis der geringen Wirksamkeit der Bouillon als solcher. Sehr interessant ist der Temperaturverlauf des letzten Kaninchens. Es war als neu aus einem Stalle entnommen worden, in dem die Thiere nicht gut gehalten waren. Seine Ohren waren nicht intact, es fiel auf, dass Morgens die Temperatur 40° betrug. Sie stieg nach 10 ccm Bouillon auf 41,7°. Das Thier wurde getödtet; die Section ergab nichts. Man wird annehmen dürfen, dass irgend welche Infection bestanden hatte.

Schlangengift und Fischgift.

Schlangenbiss scheint beim Menschen meist Herabsetzung der Temperatur zu bewirken.

Hund mit Gift der Sineaer Viper vergiftet, hatte dabei 36,2 (Mosso, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV), Gift der Vipera aspis erzeugt bei Meerschweinchen Temperaturabfall bis 33, erhitztes Gift erzeugt zuweilen Fieber (Phisalix u. Bertrand, Arch. de phys. 1894).

Blut der Ringelnatter erzeugt bei Meerschweinchen Temperaturabfall auf 33 (Phisalix u. Bertrand, Arch. de phys. 1894), 2,5 ccm Ringelnatterblut bei Kaninchen 38,3—40,3. Grosses Kaninchen von Kreuzotter gebissen 0, kleines nach 1 Biss 38,8—40,4, Meerschweinchen von Kreuzotter gebissen 39,0—34,8 +.

Wässriger Auszug aus Kreuzotterspeicheldrüsen und -Muskeln erzielt:

bei Hund	8 ccm			37,9—39,8
= Kaninchen			(Muskeln)	39,5—41,2
= =	1	=		39,7—42,0
= Meerschweinchen	0,5	=		0
= =	5	=	(Muskeln)	38,5—38,0

Fugurvergiftung setzt beim Menschen die Temperatur bis 33,5 herab (Takahashi und Inoko, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI).

Sehr merkwürdig verhalten sich die Eiweisskörper der Kreuzottern. 2 Thiere beissen ein Meerschweinchen — es stirbt unter Temperaturabfall von 39,0 auf 34,8. 2 frische Thiere beissen ein altes Kaninchen; man bemerkt an ihm weder Vergiftungserscheinungen noch Temperaturänderungen. Ein junges Kaninchen bekommt dagegen Temperatursteigerung von 38,8 auf 40,4 nach einem Biss.

Ein wässriges Extract aus Schlangenköpfen, welches die Giftdrüsen nach dem Biss enthielt, erzeugt bei Kaninchen innerhalb weniger Stunden heftiges Fieber bis 42, Extracte aus Kreuzottermuskeln wirken bei Kaninchen und Hunden ebenfalls positiv, während beim Meerschweinchen die Temperatur sinkt. Die Wirksamkeit dieser Aufgüsse wird durch Kochen zerstört. Ringelnatterblut ruft bei Meerschweinchen nach den französischen Untersuchungen (s. Tabelle) Temperaturabfall, bei Kaninchen nach unseren eigenen Beobachtungen Fieber hervor. Es zeigt sich also auch hier wieder die verschiedene Einwirkung der gleichen Substanz auf verschiedene Thierarten und eine Reaction der Thiere, welche im Wesentlichen durch ihre Art bedingt ist.

Injection von niedriger organisirten Stoffen.

Nachdem wir den Einfluss zahlreicher Eiweisskörper auf die Temperatur gewisser Thiere kennen lernten, dürfte es an der Zeit sein, zu fragen, wie andere organische und nichtorganische Stoffe sich verhalten; dabei haben die Componenten des Eiweissmolecüls ein besonderes Interesse für uns.

Vom Leucin erwähnt Billroth[1]), dass es die Temperatur von

1) Billroth, Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. IV.

Hunden erhöht. Indessen muss man vorsichtig sein in der Verwendung dieser Erfahrung, weil die Leucinpräparate aus alter Zeit häufig starke Biuretreaction geben, also eiweissartige Producte der Pankreasverdauung enthalten. Harnstoff steigert nach der Angabe französischer Autoren die Temperatur von Kaninchen.[1]) Traubenzucker ist, wie wir sahen, bei Hund, Kaninchen und Meerschweinchen ohne jede deutliche Wirkung auf die Eigenwärme; über den Einfluss der Injection von Fetten habe ich nichts finden können.

Leucin.

Hund	0,5	38,2—38,7
=	0,5	38,2—38,7
Kaninchen neu	0,3	39,6—41,0
= =	0,3	39,7—40,3
Meerschweinchen gebr.	0,2	38,5—38,1

Olivenöl.

Kaninchen neu	5 ccm	39,6—40,3
= =	4 =	38,9—40,3
Meerschweinchen	1 =	38,4—38,9

Crotonöl.

Kaninchen	0,5	39,8—38,8
Taube	0,2	42,3—38,6

Harnstoff.

Hund	5,0	38,0—38,7
Kaninchen neu	0,5	39,4—40,3
= =	0,5	39,6—40,6
= =	1,0	39,7—40,3
= =	1,0	39,1—40,1
Meerschweinchen	0,3	37,8—38,3
= gebr.	0,5	38,8—40,3

Asparaginsäure.

Kaninchen gebr.	0,4	39,5—40,6
= =	0,4	39,5—40,3
Meerschweinchen gebr.	0,3	38,0—38,9

Asparagin.

Kaninchen neu	0,5	39,5—39,6
= gebr.	0,5	39,8—40,3
= =	0,5	39,5—40,2
Meerschweinchen		38,6—39,0

1) Siehe Rouquès l. c.

Glycocoll.

Kaninchen neu	0,4	39,6—41,0
Meerschweinchen	0,2	38,5—38,3

Acetamid.

Kaninchen gebr.	0,4	39,0—39,9
Meerschweinchen gebr.	0,2	37,5—38,2

Hippursäure.

Kaninchen gebr.	0,3	39,1—40,4
= =	0,5	39,2—40,5
Meerschweinchen gebr.	0,3	38,4—39,4

Alle sauer reagirenden Stoffe wurden bis zu schwach alkalischer Reaction mit Soda versetzt.

Salzsaurer Tyrosinäther.

Kaninchen	0,5	38,0—38,0
Meerschweinchen	0,5	37,2—37,0—38,5

Unser Leucin, von Dr. Grübler bezogen, gab keine Biuretreaction und war bei Hund und Meerschweinchen ohne deutliche Wirkung; beim Kaninchen erzeugte es stets Temperatursteigerung über die Normalgrenze hinaus.

Von den amidhaltigen Körpern steigerte der Harnstoff zwar die Temperatur bei allen untersuchten Thieren, bei Hund und Meerschweinchen aber nur in den völlig normalen Grenzen. Am Kaninchen war die absolute Steigerung nicht grösser, eher geringer, indessen die obere Grenze der Norm wurde regelmässig überschritten. Aus Tyrosin, welches von Dr. Grübler bezogen war, stellten wir nach der Vorschrift von Curtius und Cohn[1]), um es löslich zu machen, den salzsauren Aether her. Dieser salzsaure Tyrosinäther ist leicht löslich; auch er zeigte sich vollkommen wirkungslos.

Die Effecte der übrigen Körper sind aus der Tabelle zu ersehen. Das Monamid der Asparaginsäure, das Asparagin, gab verschiedene Resultate, je nach der Herkunft des Präparates: ein von Dr. Grübler bezogenes Präparat wirkte wie Asparaginsäure, ein im hiesigen physiologischen Institut vorräthiges wirkte überhaupt nicht.

Es ist nach diesen Versuchen kaum möglich, die temperatursteigernde Wirkung der Eiweisskörper zurückzuführen auf bestimmte Theile des Molecüls. Die Zersetzungsproducte der Proteine beeinflussen die Temperatur sehr inconstant und immer so, dass das nicht

1) Cohn, Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XIV.

empfindliche Kaninchen weit eher eine Temperatursteigerung zeigt, als das Meerschweinchen.

Von Alkaloiden versuchten wir nur Cadaverin; leider erfuhr ich erst später, dass Behring[1]) bereits Versuche mit diesem Ptomain angestellt hatte.

Cadaverin:	Hund	0,54	38,5—39,8
	Kaninchen	0,27	38,8—38,2 +
	Meerschweinchen	0,18	38,8—33,0 +

Cadaverinum hydrochlor.: Hund 0,35, Temperaturabfall um 0,8° } Behring.
Meerschweinchen nicht giftige Dosis 38,8—34,
" 0,35 Temp. bis 30,5
Kaninchen 0,4 u. 0,6 Starke Temperaturherabsetzung

Hier reagirte das Kaninchen auffallend wenig, während Hund und Meerschweinchen deutlich, aber im entgegengesetztem Sinne beeinflusst wurden. Nach Behring setzt das Piperidin etwa in gleichen Dosen ebenso die Temperatur herab. Neurin erzeugt bei Kaninchen Fieber.[2])

Die ausserordentliche Reactionsfähigkeit des Kaninchens, welche wir bei den meisten Versuchen fanden, veranlasste mich, noch einige Beobachtungen über die Einwirkung von Salzen anzustellen.

Salpetersaures Natrium.

Kaninchen	neu	0,4	38,9—40,3
"	gebr.	0,4	39,5—40,3
"	"	0,4	39,4—40,8
Meerschweinchen	neu	0,25	37,6—38,6

Chlorsaures Natrium.

Kaninchen	gebr.	0,4	39,6—41,0
"	"	0,4	38,9—40,1

Jodnatrium.

Kaninchen	gebr.	0,4	39,0—39,7
"	neu	0,4	39,1—40,2
Meerschweinchen		0,25	37,2—38,2

Bromnatrium.

Kaninchen	gebr.	0,4	39,5—41,0
"	"	0,4	39,5—40,4

Also auch Salze sterilisirt und in 5 proc. Lösungen unter die Haut gespritzt, steigern die Temperatur und bei Kaninchen sogar über die Norm, sie erzeugen bei diesen wirkliches Fieber.

1) Behring, Gesammelte Abhandlungen.
2) Ott und Collmar, Journ. of physiol. Bd. VIII.

Aus all diesen Versuchen geht hervor, dass zahlreiche Stoffe nach subcutaner Injection die Eigenwärme der verschiedensten Thiere erhöhen. Verschiedene Thierspecies werden durch die gleiche Substanz nicht in gleicher Weise beeinflusst. Es wird nun sehr interessant sein, zu untersuchen, worauf dieses verschiedene Verhalten beruht, wie weit manche Stoffe die Wärmeregulation des einen Thieres stören, die des anderen ganz unberührt lassen, wie weit verschiedene Thiere nach der gleichen Einwirkung ein wechselndes Verhalten ihrer Wärmebildung und -abgabe zeigen. Sicher erfolgt ja die Aufrechterhaltung der Eigentemperatur bei den Homöothermen auf die mannigfachste Weise, und es ist sehr gut möglich, dass verschiedene Vorrichtungen auf den gleichen Eingriff verschieden antworten. Nur eingehende Untersuchungen können uns weiter aufklären. Es liegt nahe, die ausserordentliche Eindrucksfähigkeit des Kaninchens mit seinem Stallleben und der Entwöhnung von jeder kräftigen Anforderung an seine Wärmeregulation in Zusammenhang zu bringen. Leider war es uns bisher unmöglich, mit der wild lebenden Form der gleichen Species Versuche anzustellen.

Jedenfalls erfahren wir, dass bei Fieberversuchen die directe Uebertragung der Erfahrungen von einer Thierart auf die andere und von Thier auf Mensch nicht statthaft ist. Das menschliche Fieber kann mit Sicherheit nur durch Untersuchungen am Menschen beurtheilt werden. Daneben wird der Thierversuch für die Entwicklung unserer allgemeinen Anschauungen nicht entbehrt werden können; auch hier brauchen wir die vergleichende Methode.

Ueber die Verbreitung der Reaction.

Bei den mitgetheilten Untersuchungen ergab sich, dass gegenüber der gleichen Einwirkung auf die Temperatur nicht nur die Glieder verschiedener, sondern auch solche der gleichen Thierspecies verschiedenes Verhalten darboten; bei letzteren kam es in erster Linie darauf an: waren die Thiere schon zu einem Versuche benutzt oder nicht?

Dass bereits inficirte Thiere sich oft gegen neue Infectionen anders verhalten, als gesunde, ist bekannt: die vorausgehende Injection kann die Wirkung der folgenden abschwächen (Immunisirung) oder auch verstärken (Mischinfection). R. Koch verdanken wir die Kenntniss der wichtigen Thatsache, dass auch abgetödtete bacterielle, also rein chemische Stoffe auf den inficirten Organismus anders, wesentlich stärker wirken, als auf den gesunden. Koch fand die eigenthümliche Beeinflussung des tuberculösen Organismus durch

Glycerinextracte abgetödteter Tuberkelbacillen: local an den tuberculösen Herden entsteht Hyperämie und Entzündung, die Temperatur des Organismus steigt. In der Folgezeit lernten wir einmal, dass diese Local- wie Allgemeinreaction bei tuberculösen Thieren und Menschen nicht nur durch die aus den Tuberkelbacillen gewonnenen Eiweisskörper zu erzielen waren, sondern dass auch andere Stoffe in gleicher Weise wirken: Buchner[1]), Roemer[2]), Klemperer[3]) und Charrin[4]) zeigten dies für Extracte aus Proteus, Pyocyaneus und anderen Mikroben.

Kühne[5]) analysirte das Tuberculin und fand in ihm Albuminat, Deuteroalbumosen, Pepton und eine besondere Art von Albumose, welche er als Acroalbumose bezeichnet. Alle diese von ihm dargestellten Präparate wirkten auf Meerschweinchen, welche seit 4 Wochen tuberculös waren, schon in kleinsten Dosen und steigerten deren Temperatur:

Tuberculin K. verursachte in Dosen von 0,5—1,0 mg Temperaturerhöhung um 0,9—2,3°
Die Albuminate verursachten in Dosen von 0,01—0,22 mg Temperaturerhöhung um 0,9—1,6°
Die Acroalbumosen verursachten in Dosen von 0,01—0,22 mg Temperaturerhöhung um 0,5—1,8°
Die Deuteroalbumosen verursachten in Dosen von 0,025—0,949 mg Temperaturerhöhung um 0,4—1,2°.

Matthes[6]) machte die interessante Entdeckung, dass nicht nur die von Kühne aus dem Tuberculin isolirten Deuteroalbumosen und Peptone, sondern auch ein Theil der bei der Pepsinverdauung entstehenden Hydratationsproducte: die Deuteroalbumosen und Peptone einen besonderen Einfluss auf die Temperatur tuberculöser Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen haben. Während verhältnissmässig grosse Dosen jener Substanzen nothwendig sind, um die Temperatur des gesunden zu steigern, genügten für das tuberculöse Meerschweinchen schon viel kleinere — die grossen rufen bei ihm tödtlichen Collaps hervor.

Nachdem wir gesehen hatten, dass Milch und Bouillon auf vorbehandelte Thiere anders wirken als auf gesunde, prüften wir die Reaction tuberculös inficirter Meerschweinchen gegen Milch. Ihr

1) Buchner, Münchner med. Wochenschr. 1891. Nr. 49.
2) Roemer, Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. 10.
3) Klemperer, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XX.
4) Charrin, Acad. de science. 26. Okt. 1891.
5) Kühne, Zeitschrift f. Biologie.
6) Matthes, Archiv f. klin. Med. Bd. LIII.

Verhalten gegen Bouillon brauchte nicht untersucht zu werden, denn diese enthielt Albumose und über die Einwirkung der letzteren hatte Herr Dr. Matthes schon gearbeitet. In Gemeinschaft mit Dr. Matthes wurde dann noch der Einfluss der von Herrn Dr. Siegfried[1]) in Leipzig dargestellten und von ihm mit dem Antipepton identificirten Fleischsäure auf tuberculöse Thiere geprüft. Dieses Präparat ist wie die Tabelle auf S. 244 zeigt ohne Einfluss auf die Temperatur gesunder Meerschweinchen.

Bei tuberculösen Thieren erzeugten beide Körper theils höhere Temperaturen, theils Collaps, eventuell mit tödtlichem Ausgang. Die Fleischsäure wirkte ganz wie Tuberculin, beziehentlich Albumosen.

Fleischsäure.

	Kaninchen neu	0,3	38,0—39,2	+
	Meerschweinchen neu	0,2	kein Einfluss	bleibt gesund
Tuberculöses	=	0,2	36,8—33,0	+
=	=	0,2	38,0—33,0	+
=	=	0,1	37,7—32,0	+
=	=	0,08	39,5—35,5	erholt sich
=	=	0,05	38,3—40,0	
=	=	0,02	39,0—40,1	

Die Section der gestorbenen tuberculösen Meerschweinchen ergab genau den gleichen Befund wie nach Injection von Tuberculin oder Deuteroalbumose: starke Hyperämien und Hämorrhagien an den tuberculösen Herden, an Leber und Milz. Die Obduction des gesunden Kaninchens, welches nach Injection der Fleischsäure gestorben war, zeigte reichliche Blutüberfüllung des Darmes, keinen Milztumor. Die tuberculösen Meerschweinchen waren 2—3 Wochen vor dem Versuche in die Bauchhöhle geimpft worden.

Milch.

	Meerschweinchen neu	5	ccm,	Temperatursteigerung um $1,1^0$, Normaltemp. nie überschritten (s. S. 237)	
=	=	10	=	Temperatursteigerung um $1,2^0$.	
Tuberculöses	Meerschweinchen	5	ccm	37,7—39,7	+
=	=	5	=	37,9—40,5	schwer krank
=	=	5	=	38,8—40,0—35,2	gelähmt, wird getödtet
=	=	10	=	38,5—40,2	gelähmt, erholt sich
=	=	15	=	38,3—40,1	gelähmt +
=	=	15	=	Temperaturabfall	+
=	=	10	=	37,4—40,1	

1) Siegfried, Du Bois Archiv. 1894.

Tuberculöses Meerschweinchen	5 ccm	38,2—40,2—36,8	gelähmt
= =	5 =	37,5—35,8	+
= =	5 =	37,6—32,0	+
= =	5 =	38,2—40,2—36,8	gelähmt
= =	10 =	37,4—40,1	

Also auch Milch ist im Stande, den tuberculösen Organismus in eigenthümlicher Weise zu beeinflussen und dabei seine Temperatur entweder auffallend stark zu erhöhen oder herabzusetzen. Doch ist die Wirkung der Milch keineswegs eine so sichere wie die des Tuberculins, der Albumose, des Peptons oder der Fleischsäure. Milch wirkt offenbar viel schwächer, und sie erzeugt deutliche Erscheinungen deshalb erst dann, wenn die Tuberculose in dem behandelten Organismus nicht allzu schwach entwickelt ist. Wir konnten z. B. verfolgen, dass tuberculöse Meerschweinchen erst dann durch Milch beeinflusst werden, wenn sie an Gewicht abnehmen.

Die Sectionsbefunde gleichen principiell ebenfalls den durch Albumosewirkung erzielten (Hyperämien und Hämorrhagien an den tuberculösen Orten, besonders an der Impfstelle), doch sind auch die Localerscheinungen öfters wesentlich schwächer ausgeprägt, als nach Albumoseninjection.

Hildebrandt[1]) sah nach einem Chymosinklystier bei einem Mädchen mit Lupus faciei ungewöhnlich starke Reaction; die Temperatur stieg von 36,8 auf 39,1, und man bemerkte eine undeutliche Localreaction. Sehr interessant sind Horbaczewski's[2]) Versuche. Nachdem festgestellt war, dass gesunde Menschen 5—10 g Nuclein ohne jede Störung ihres Befindens vertragen, fand er, dass bei 5 Lupuskranken nach innerlicher Darreichung von $^1/_2$—3 g der Substanz sich eine starke Localreaction einstellte, in 4 Fällen mit Erhöhung der Körpertemperatur (bis zu 39,9). „Das klinische Bild glich demjenigen, wie es nach Injection des Tuberculins bei Lupösen erhalten wird, jedoch waren diese Erscheinungen weniger intensiv und die Wirkung weniger heftig.“ Horbaczewski ist der Anschauung, dass das Fieber hierbei durch Resorption „specifisch-tuberculöser“ Producte entstehe; Geschwüre anderer Natur (varicöse, syphilitische) wurden durch innere Darreichung von Nuclein ebenfalls beeinflusst — doch fehlte dabei jede Allgemeinwirkung. Goldscheider[3]) injicirte Tuberculösen Milzextrate und erzielte auch mit ihnen eine ausgesprochene Fieberreaction; dabei fehlten an Lupösen auch Localerscheinungen

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXI.
2) Allgemeine Wiener med. Zeitung. 1892.
3) Goldscheider, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 17.

und dadurch unterschied sich die Wirkung der Milzextracte von der des Tuberculins.

P. Binet[1]) fand, dass die temperatursteigernde Substanz, welche man aus dem Harn gesunder und besonders fiebernder Menschen gewinnen kann, sowohl bei gesunden als auch besonders bei tuberculösen Meerschweinchen die Temperatur steigert. Bei den inficirten Thieren ist die Erhöhung der Eigenwärme grösser und constanter als bei gesunden Exemplaren. Ueber Localreactionen ist nichts angegeben.

Dixon und Zuill[2]) wollen mit Kreatin, Kreatinin, Cystin, Allantoin, Tyrosin bei tuberculösen Kühen Fieber hervorgerufen haben; Spiegler[3]) konnte die Angaben der amerikanischen Forscher für Tyrosin und Kreatin an tuberculösen Menschen nicht bestätigen. Leider ist mir die ausführliche Abhandlung der Autoren nicht zugänglich, so dass eine genauere Discussion der merkwürdigen Versuche unterbleiben muss. Luton[4]) injicirte Tuberculösen eine Lösung, welche Natriumphosphat, Kupferacetat, Glycerin, Wasser enthielt, und sah darauf eine starke Allgemeinreaction mit Fieber bis 39,5 eintreten. Wie leicht die Temperatur tuberculöser Thiere erhöht werden kann, zeigen interessante neue Versuche von Eber[5]): Einreibungen mit Senföl, Injectionen von Physostigmin, Pilocarpin oder Atropin vermögen bei tuberculösen Kühen ein typisches Reactionsfieber hervorzurufen, während gesunde Thiere entweder nicht oder viel weniger beeinflusst werden. Auch rotzkranke Pferde bekommen nach Darreichung von Physostigmin Fieber, obwohl die Vergiftung leichter ist als bei gesunden Thieren.[6])

Es ergiebt sich also, dass eine beträchtliche Reihe von Substanzen, unter denen ein grosser Theil den Eiweisskörpern zugehört, am tuberculös inficirten Organismus stärkere Temperaturveränderungen erzeugt, als am gesunden. Man könnte begründete Vorstellungen darüber äussern, wie alle diese Körper wirken, und dass vielleicht ein gemeinsames Moment dieser Wirkung zu Grunde liegt: Herr Dr. Matthes wird hierüber berichten.

Allgemein- und Localreaction scheinen nicht nothwendig an einander gebunden zu sein.

---

1) Citirt nach Rouquès, Substances thermogènes. Paris 1893. p. 85.
2) Amer. med. press. com. Philadelphia 1891, citirt nach Spiegler.
3) Spiegler, Centralbl. f. klin. Med. 1893.
4) Luton, Gazette des hôpitaux. 1893.
5) Eber, Deutsche Zeitschr. f. Thiermedicin. Bd. XXI.
6) Eber, Zeitschr. f. Veterinärkunde. 1894. Nr. 12.



Spiegler (l. c.) zeigte in einer interessanten Versuchsreihe, dass eine ganze Reihe von Stoffen, z. B. Thiophen, Benzol, Sulfoharnstoff, Sulfoäthylharnstoff u. a., am lupösen Menschen deutliche Reaction der erkrankten Hautpartien hervorrufen, ohne dass die Temperatur des Organismus verändert wird. Einzelne der behandelten Kranken zeigten Spuren von Eiweiss im Harn. Und v. Mosetig[1]) beobachtete zwar nach Injection eines wässrigen Extracts aus Teucrium scordium, einer Labiate, bei Lupösen sowohl Fieber wie Localreaction; indessen trat das Fieber in gleicher Stärke auch bei gesunden Menschen ein. Jedenfalls sind örtliche und allgemeine Wirkung nicht streng an einander gebunden, wenn auch durch die angeführten Untersuchungen keineswegs ein Zusammenhang abgelehnt ist. Wir müssen eben im Auge behalten, dass fast bei all diesen Localreactionen, welche durch andere Stoffe, als Eiweisskörper erzeugt sind, der Grad der Wirkung nach Angabe der Autoren ein wesentlich geringerer war.

Zahlreiche Stoffe rufen also bei tuberculösen Organismen Fieber hervor. Aber nicht nur der mit Tuberkelbacillen inficirte Körper verhält sich injicirten Stoffen gegenüber in der genannten eigenthümlichen Weise. Das Tuberculin erzeugte in Dosen, welche die Temperatur des gesunden nicht verändern, zuweilen auch bei Osteomyelitis, bei Lupus erythematodes, bei Sarkom und Carcinom Fieber (und Localreaction).[2]) Das aus Culturen von Rotzbacillen auf verschiedene Weise gewonnene Mallein ruft vorwiegend bei rotzigen Pferden, aber auch bei anderen, z. B. solchen mit Emphysem, Eiterungen oder Pneumonien, lebhaftere Temperatursteigerung hervor, als bei gesunden.[3]) Der Pneumobacillus liquefaciens bovis, der Erreger von Pneumonien bei Rindern, sondert einen Stoff ab, gegen welchen lungenseuchenkranke Thiere viel empfindlicher sind, als gesunde.[4])

Auch bei unseren Versuchen zeigte sich der Einfluss vorausgehender Behandlung auf die Temperaturwirkung injicirter Stoffe. Ehe wir diese Thatsache kannten, waren manche Ergebnisse unserer Versuche verwirrend, und erst die Kenntniss derselben schaffte eine gewisse Klarheit. Die vorausgehende Behandlung ist oft schon von Bedeutung, wenn sie gar nicht in der Infection mit lebenden Bacterien besteht. Auch die Injection abgetödteter Mikroorganismen ist von Einfluss; z. B.:

---

1) v. Mosetig, Wiener med. Presse 1893. Nr. 6.

2) Literatur s. bei Paulssen, Diss. Jena 1895.

3) Foth, Deutsche Zeitschr. f. Thiermedicin. Bd. XIX u. XX. — v. Ratz, Berliner thierärztl. Wochenschr. 1894. Nr. 39.

4) Arloing, Compt. rend. de l'Académie des sciences. 119.

Meerschweinchen hatte ca. 0,05 abgetödtete Pyocyaneusleiber subcutan erhalten, bekommt am nächsten Tage bei 38,3 Temp. 5 ccm sterile Bouillon. Innerhalb 6 Stunden Temperaturabfall von 38,4 auf 34,0. Tod.

Kaninchen erhält 0,1 Typhusleiber gekocht, ist am nächsten Morgen vollkommen munter, Temp. 38,7, erhält 20 ccm sterile Milch. Nachm. Temp. 38,0, bald darauf Tod.

Ebenso stirbt ein Meerschweinchen, welches 0,05 Typhusleiber erhalten, nach Injection von 10 ccm Milch unter Temperaturabfall auf 30,0.

Vergleiche ferner die Versuche mit Bouillon: 5 ccm Bouillon erhöhen bei frischen Meerschweinchen nie die Temperatur bis an oder über die oberste Grenze der Norm, bei gebrauchten werden Temperaturen von 40,4 und 40,5 erreicht. Auch bei Kaninchen, welche schon zu irgend welchen Versuchen gedient hatten, wirken sowohl Bouillon wie Handelspepton stärker als bei frischen. Von Milch und Caseinnatron konnte das Gleiche berichtet werden; eine Reihe weiterer Beispiele findet sich in den Tabellen des Anhangs und des Textes.

Selbst Substanzen, welche mit Bacterien nichts zu thun haben, z. B. Milch, können den Organismus so verändern, dass die folgende Injection eines differenten Stoffes eine höhere Temperaturwirkung erzielt, als bei ganz frischen Thieren.

Der zu zweit injicirte Körper ist in seiner Beschaffenheit offenbar ebenfalls nicht eng umgrenzt: Stoffe aus abgetödteten Mikroben, Eiweisskörper verschiedener Art, deren Entstehung mit Bacterienvegetationen nichts zu thun hat, sogar viel einfacher zusammengesetzte Stoffe (vergl. Luton's Versuche) sind von Einfluss.

Es ergiebt sich also, dass die mannigfachste Beeinflussung des thierischen Organismus denselben empfindlicher macht gegen Einwirkungen auf seine Temperaturregulirung, dass der Vorgang der Reaction ein weit verbreiteter ist. Es ist mir eine besondere Freude, dass Behring und Roux ähnliche Anschauungen entwickeln, Roux[1]) warnt davor, Thiere, welche äusserlich gesund sind, deswegen neuen für gleich zu erachten. Er beobachtete, dass ein Pferd, welches Monate vorher einmal mit virulenten Pneumoniebacillen behandelt, aber auch für die sorgfältigste Untersuchung scheinbar wieder ganz normal geworden war, sich gegen virulente Diphtheriebacillen wesentlich empfindlicher zeigte, als ein neues Thier.

Ferner reagirten manche Pferde auf die zweite und spätere Ein-

1) Annales de l'institut Pasteur. 1894. Nr. 8.



wirkung lebender virulenter Diphtheriebacillen stärker als auf die erste. Das Gleiche ergiebt sich, wie mir leider erst später bekannt wurde, schon aus den Curven der Gesammelten Abhandlungen von Behring.[1]) Er sah, dass Schafe, welche zur Immunisirung mit filtrirten Diphtherieculturen behandelt waren, auf kleinere folgende Gaben höheres Fieber bekamen, als auf grössere vorhergehende. Behring's Mitarbeiter, Wladimiroff[2]), beobachtete eine Ziege, die gegen Tetanusgift „überempfindlich" geworden war, d. h. auf kleine Dosen des Giftes nach mehrwöchentlicher Behandlung stärker reagirte, als anfangs auf grössere.

Irgend welche begründete Vorstellungen über das Wesen dieser Reaction zu äussern, erscheint vorerst unmöglich; es kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht; da es sich aber nur um Vermuthungen handelt, für deren keine bis jetzt ein bestimmter Anhaltspunkt vorliegt, hat es keinen Werth, auf dieselben einzugehen. Sind wir doch über den Umfang des Vorgangs bei Thieren zunächst noch sehr wenig orientirt: wir wissen noch nicht, welcher Art Vor- und Nachbehandlung sein müssen, damit eine Reaction in dem angeführten Sinne zu Stande kommt. Sie tritt keineswegs immer ein, wenn Stoffe, deren jeder die Temperatur an sich erhöht, nach einander verabreicht werden (vergl. die Behring'schen Curven in den Gesammelten Abhandlungen und eigene Versuche).

Es wird für uns zu untersuchen sein, ob am Menschen ähnliche Vorgänge stattfinden; vielleicht ergeben sich dann für das Verständniss des Fieberverlaufs bei manchen Krankheiten einige Anhaltspunkte. Es ist schon bekannt, dass bei Kranken die Temperatur ganz besonders leicht zu beeinflussen ist.

Die beschriebenen Versuche wurden zum grossen Theil im hygienischen und physiologischen Institut angestellt, deren Hülfsmittel mir die Herren A. Gärtner und W. Biedermann auf das Liebenswürdigste zur Verfügung stellten; ihnen, sowie den Herren R. Neumeister und Welcker bin ich für zahlreiche freundliche Rathschläge aufrichtig dankbar.

---

1) Gesammelte Abhandlungen.
2) Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XV.

Tabelle über das nach Injection von Mikroorganismen auftretende Fieber. [1]

Bacterium coli.

Hund	0,12 Leiber (bei 61° sterilisirt)	38,0—41,1	
	0,08 = gekocht	38,0—40,2	
	5 ccm Bouillon gekocht	38,7—39,8	
	20 = = =	38,2—40,3	
	20 = = = intrav.	38,8—40,4	
	Intravenöse Injection von Bouillon und Leibern, Fieber bis 40,1. Klemperer, Ztft. f. klin. Med. Bd. XXV.		
Kaninchen	Leiber gekocht	40,0—41,1	
	= =	39,8—41,1	
	0,07 = =	39,2—40,3	
	Leiber	Fieber	Klemperer, Ztft. f. klin. Med. Bd. XX.
	1—2 ccm Bouillon lebend intraperit.	0	Rodet u. Roux, Arch. de médec. expér. 1892.
	1—2 = = = intravenös	39,4—41	
	3 1/2 = = = =	Temperaturabf.	
	5 = = gekocht	39,3—40,8	
	5 = = =	39,7—40,8	
	10 = = =	39,7—41,0	
Meerschweinchen	0,002 oder mehr Leiber lebend intraperit. Temperaturabfall +. Pfeiffer u. Isaeff, Ztft. f. Hyg. XVII; Klein, Centralblatt f. Bacter. XIII; Sobernheim, Hygien. Rundschau. III. Nr. 22.		
	Leiber gekocht	38,3—41,1	
	1 ccm Bouillon lebend intrap.	Temperaturabf. +	Rodet u. Roux, Arch. de méd. expér. 1892.
	1 = = subcutan	38,1—39,4	
	1 = = =	38,7—40,2	
	5 = = gekocht	37,8—38,8	
Huhn	3 ccm Leiber gekocht	41,0—41,7	
Taube	2 = = =	41,9—40,2	
	3 = Bouillon =	42,3—40,0	
Igel	10 = Leiber =	16,0—13,7	
	10 = Bouillon =	34,3—30,8	

Pyocyaneus.

Hund	3,8 kg	0,19 Leiber gekocht	38,9—40,1	Römer, Virchow's Archiv. CXXVIII.
=	2,5 =	0,14 = =	38,9—40,2	
=		0,1 = =	37,5—40,0	
=		0,2 = =	39,0—37,5 +	
=		10 ccm Bouillon =	39,2—39,8	

1) Wenn eine Angabe über den Ort der Einspritzung fehlt, so ist das Unterhautgewebe zur Injection benutzt worden; die Versuche, hinter denen Namen fehlen, sind vom Verfasser ausgeführt.

Kaninchen 1 Agarcultur lebende Leiber intraper. 38,9—38,1 +
4 Oesen = = = 38,0—39,6
0,1—0,7 Leiber gekocht, Fieber bis 41,7 Klemperer, Ztft. f. klin. Med. Bd. XX.
0,1 = = 38,8—41,0

Subcutaninjection gekochter Bouillonculturen erzeugt Temperatursteigerung um 2,7°. Charrin, La maladie pyocyanique. Paris. Ders., Arch. de phys. 1889. Bd. I.

8 ccm Bouillon gekocht 39,8—40,6
10 = = = 39,4—40,7

Meerschweinchen Leiber lebend intraperitoneal, Temperaturabfall +
Hueppe, Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 17.
0,002 Leiber lebend intraperit. Fieber bis 41,5
Pfeiffer u. Isaeff, Ztschr. f. Hyg. XVII.

	0,11 Leiber gekocht	38,2—40,6
	0,11 = =	39,1—40,6
	0,11 = =	39,8—40,7
	0,04 = =	37,8—39,5—36,4
	0,06 = =	39,2—40,5
	5 ccm Bouillon gekocht	37,9—39,9
	5 = = =	38,2—39,9
Taube	4 = = =	41,3—39,8
Igel	8,5 = = =	35,5—34,5

Typhus.

Hund	Leiber gekocht	39,3—40,5
	Bouillon 60 ccm gekocht	38,7—39,7
	Bouillon 7 ccm bei 60° steril.	38,8—40,1
Katze	Bouillon 5 ccm bei 60° steril.	38,8—40,8

Kaninchen Typhusleiber, welche auf verschiedenen Nährböden gezüchtet sind, erzeugen nach Injection in Blut, Peritoneum, Unterhautgewebe nur dann Fieber, wenn die Thiere die Injection überstehen; sterben sie, so erfolgt Temperaturabfall. Sirotinin, Ztschr. f. Hygiene. Bd. I.
Leiber gekocht (Thier schon gebraucht) 39,5—41,0
0,1 = = 38,8—39,7
Typhusbouillon wirkt nur dann temperatursteigernd, wenn sie in die Venen gespritzt wird. Bouchard, citirt nach Rouquès, Substances thermogènes. Paris 1893.

1—2 ccm lebende Bouillon intraperit.	0	Rodet und Roux, Arch. de méd. expér. 1892.
1—2 = = = intrav.	39,4—41,0	
= = = =	39,5—37,5	
3 = Bouillon bei 60° steril.	39,1—40,0	
7 = = = = =	38,8—40,0	

Kaninchen	10 ccm Bouillon gekocht		38,6—41,2
	10 = = =		39,8—40,8
Meerschweinchen	0,002 Leiber lebend intraperit., Temperaturabfall +		
	Pfeiffer u. **Isaeff**, l. c; **Klein**, l. c.		
	0,05 Leiber gekocht		36,8—34,0
	1 ccm Bouillon lebend intraperit. Temperaturabf. +		
	1 = = =	subcutan	30,9—40,1
	10 = =	gekocht	38,6—40,4
	5 = = =		38,2—39,5
	5 = = =		38,2—39,9
	5 = = =		37,5—39,5
Huhn	10 ccm Bouillon gekocht		41,4—42,5
Taube	2 = Leiber gekocht		40,6—40,1
	3 = Bouillon gekocht		40,9—39,7
	10 = Leiber gekocht		35,5—33,7

Diphtherie.

Pferd bekommt nach Injection von 2 ccm virulenter Diphtheriebouilloncultur 38,8. **Roux**, Annales de l'institut Pasteur. 1894. Pferde, welche früher schon Pneumokokken erhalten, bekommen nach Injection von $^1/_2$—1 ccm virulenter Bouilloncultur 40,5. **Roux**, l. c. Pferde können durch vorausgehende Infection mit Diphtheriebacillen gegen die gleiche Dosis, auf welche anfangs nur geringe Temperatursteigerung erfolgte, empfindlicher werden, bekommen dann Fieber bis 40,5. **Roux**, l. c.

Schaf Virulente Bouillonculturen erzeugen hohes Fieber. Abgetödtete Leiber und filtrirte Bouillonculturen erzeugen hohes Fieber. } **Behring**, Gesammelte Abhandlgn.

Hund	0,4 Leiber gekocht	38,6—38,4
	70 ccm Bouillon gekocht	38,5—39,7
	20 ccm filtrirte alte Diphtheriebouillon	38,2—40,9
	10 = Bouillon gekocht	39,3—39,6
	8 = = bei 60⁰ sterilisirt	38,7—39,9
	4 = = gekocht	38,4—39,6

Kaninchen bekommen nach Infection mit virulenter Cultur bis 40,4 Fieber; wenn gleichzeitig Streptokokken injicirt werden, wesentlich höher, bis 41,5. } **Roux**, l. c.

	Leiber 0,1 gekocht	39,1—40,1
	10 ccm Bouillon gekocht	39,2—40,6
	10 = = =	39,7—40,8
	8 = filtrirte alte Diphtheriebouillon	38,0—40,3
	6 = Bouillon gekocht	39,7—40,3
	6 = = bei 60⁰ sterilisirt	38,9—39,4
Meerschweinchen	0,05 Leiber gekocht	38,5—39,4
	5 ccm Bouillon gekocht	37,8—39,7
	5 = = =	38,6—39,8
	4 ccm filtrirte alte Diphtheriebouillon	37,3—39,4

Huhn	9 ccm Bouillon gekocht	0
Taube	4 ccm Bouillon gekocht	42,5—40,1
	2 = = =	41,0—40,6
Igel	20 ccm Bouillon gekocht	35,3—35,2

Cholera.

Hund Injection virulenter Choleraculturen in den alkalischen Magen morphinisirter Hunde erzeugt meist Temperaturabfall, seltener Fieber über 40. Klemperer, Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXV. Intravenöse Injection virulenter Choleracultur erzeugt meist Temperatursenkung, zuweilen Fieber. Klemperer, l. c.

0,4 Leiber gekocht	39,2—39,7
0,2 = durch Chloroform getödtet	39,4—38,8
0,1 = = = =	39,5—38,5

1—2 ccm Bouillon lebend intraperitoneal Fieber bis 41,2. Grössere Dosen, ebenso verabreicht, Collaps } Denys und Sluyts, La cellule. X.

Kaninchen

0,07 Leiber gekocht (Thier gebraucht)	39,4—41,0
0,14 = =	39,0—40,6
0,05 = durch Chloroform getödtet	38,5—37,4
0,05 = = = =	39,5—38,8
10 ccm Bouillon gekocht	39,3—40,9

Intravenöse Injection virulenter Cholerabouillon erzeugt in kleinen Dosen geringes Fieber, in grossen Temperaturabfall. Klemperer, Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXV.

Meerschweinchen Lebende Leiber (0,002) intraperitoneal erzeugen meist direct Temperaturabfall und +, zuweilen vorher Fieber. Pfeiffer, zahlreiche Arbeiten in der Zeitschr. f. Hygiene; Hueppe, Berl. klin. Wochenschr. 1892; Gruber u. Wiener, Arch. f. Hyg. Bd. XV.

Lebende Leiber subcutan häufig Fieber. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV.

Durch Chloroform abgetödtete Leiber wirken qualitativ wie lebende, nur schwächer. Pfeiffer.

Durch Chloroform, Thymol oder Sieden abgetödtete Leiber erzeugen häufig Fieber. Gruber und Wiener, Arch. f. Hygiene. Bd. XV.

Injection lebender Choleraculturen in den alkalisirten Magen opiumvergifteter Thiere erzeugt Temperaturabfall, Koch. D. med. Wochenschr, 1885; Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV.

5 ccm Bouillon gekocht	38,4—37,5
0,05 Leiber mit Chloroform getödtet	38,0—35,6

Milzbrand.

Hund Infection mit virulenten Bacillen erzeugt bei normalen und bei entmilzten Hunden hohes Fieber. Bardach, Annales de l'institut Pasteur. 1892.

0,18 Leiber gekocht 39,0—39,4

Hammel Abgetödtete Leiber erzeugen bei einem Thier, welches schon Milzbrandblut erhalten hatte, hohes Fieber. Roux und Chamberland, Annales de l'institut Pasteur. 1888.

Injection von Milzbrandvaccin erzeugt Fieber, Behring, Ges. Abhandlungen. Bd. II.

Schutzgeimpfter Widder bekommt nach 1 g virul. Milzbrandvirus hohes Fieber, Perronato, Giorn. di veterin. milit. 1889. No. 2.

2—10 ccm Bouillonfiltrat intraperit. kein Fieber
" " " subcut. zuweilen "
} Donath, Verhandlg. des intern. Corgr. zu Rom 1893.

Pferd Bouillonfiltrate intraperitoneal kein Fieber
subcutan zuweilen Fieber
} Donath, l. c.

Kaninchen Injection lebender virulenter Culturen ins Blut, kein Fieber + v. Dungern, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVIII.

Infection mit lebenden virulenten Leibern, kein Fieber. C. Fraenkel, Lehrbuch. Martinotti u. Barbacci, Fortschr. 1891.

Impfung mit lebenden nicht virulenten Leibern, Fieber. C. Fraenkel.

Albumosen aus Milzbrandculturen erzeugen Fieber. Petermann, Annales de l'instit. Pasteur. 1892.

Leiber gekocht erzeugen Fieber. Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XX.

Infection mit Milzbrand Fieber bis 41,5
Infection mit abgeschwächten Leibern hohes Fieber
} Gamaléia, Ann. de l'institut Pasteur 1888.

0,09 Leiber gekocht	39,6—40,3
10 ccm Bouillon gekocht	39,1—41,0
5 " " "	39,5—40,3

Meerschweinchen Infection mit virulenten Leibern erzeugt kein Fieber, solche mit nicht virulenten Leibern erzeugt Fieber } C. Fraenkel, Lehrbuch.

Infection mit lebenden virulenten Leibern erzeugt kein Fieber. Martinotti u. Barbacci, Fortschritte. 1891.

Albumosen aus Milzbrandculturen erzeugen Fieber. Martin, cit. nach Baumgarten, Jahresber. 1891. S. 147.

0,06 Leiber gekocht 38,1—36,5
0,06 = =
5 ccm Bouillon gekocht 38,6—40,5
5 = = = 36,8—39,9
Igel 10 = gekochte Bouillon 35,5—34,5

Prodigiosus.

Hund 0,2 Leiber gekocht 39,4—39,6
10 ccm Bouillon gekocht 39,2—39,8
Kaninchen Leiber gekocht, Fieber. Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XX.
Leiber bei 120° sterilisirt intravenös 39,0—41,6 Gamaléia, Annales de l'inst. Pasteur. 1888.
0,12 Leiber gekocht 39,2—41,1
10 ccm Bouillon gekocht 39,7—40,9
5 = = = 39,3—40,8
Meerschweinchen Lebende Leiber intraperitoneal, Temperaturabfall + (Hueppe, Berl. kl. Wochenschr. 1892. Klein, Centralbl. f. Bacter. Bd. XIII. Sobernheim, Hygien. Rundschau. Bd. III.
0,06 Leiber gekocht 38,5—39,8
5 ccm Bouillon gekocht 38,2—39,4
5 = = = 37,5—39,4
Igel 5 = = = 35,3—35,2

Subtilis.

Hund 0,3 Leiber gekocht 38,0—39,6
10 ccm Bouillon gekocht 38,3—38,3
Kaninchen 1 Agarcultur lebende Leiber intraperit. 38,8—35,0 +
0,11 Leiber gekocht 39,9—40,5
10 ccm Bouillon gekocht 39,3—40,1
Meerschweinchen Lebende Leiber intraperiton. Temperaturabfall + Sobernheim, Hygien. Rundschau. Bd. III. Voges, Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVII.
0,03 Leiber gekocht 38,7—39,9
5 ccm Bouillon gekocht 38,3—40,4
4 = = = 36,4—38,7
Taube 4 = gekochte Bouillon 41,2—40,5

Kapselbacillus (Pfeiffer).

Hund 0,2 Leiber gekocht 38,0—41,0
Kaninchen gekochte Leiber Temperatursteigerung H. Buchner, Berl. kl. Wft. 1890.
0,14 Leiber gekocht 39,0—41,1
10 ccm Bouillon 39,7—40,2
Meerschweinchen Leiber gekocht, hohes Fieber.
5 ccm Bouillon 38,1—40,2

Hühnercholera.

Hund	10 ccm Bouillon gekocht	38,4—39,4
Kaninchen	0,1 Leiber gekocht	38,5—40,5
	8 ccm Bouillon gekocht	39,3—39,8

Meerschweinchen

Lebende Leiber intraperitoneal Temperaturabfall + Hueppe, Berl. klin. Wochenschr. 1892.

	0,05 Leiber gekocht	37,2—38,0—36,5
Huhn	7 ccm Bouillon gekocht	41,6—42,1
Taube	4 = = =	42,0—40,5

Proteus.

Hund	0,2 Leiber gekocht	39,2—39,4
Kaninchen	0,05 = =	39,4 +
	0,05 = =	39,1—40,7
	10 ccm Bouillon gekocht	38,8—40,6

Meerschweinchen Lebende Leiber intraperitoneal, Temperaturabfall + Hueppe, Berl. kl. Wochenschr. 1892. Klein, Centralbl. f. Bacter. Bd. XIII. Pfeiffer u. Isaeff, Zeitschrift für Hygiene. Bd. XVII. Sobernheim, Hygien. Rundschau. Bd. III.

0,05 Leiber gekocht	38,9—40,2
4 ccm Bouillon	36,4—39,1

Vibrio (Metschnikoff).

Hund	0,14 Leiber gekocht	38,3—39,6
	10 ccm Bouillon gekocht	38,4—39,8
Kaninchen	1 Agarcultur lebende Leiber intraperiton.	38,8—39,7 +
	1 Oese lebende Leiber intraperiton.	39,0—40,0
	0,09 Leiber gekocht	39,6—40,3
	10 ccm Bouillon gekocht	39,1—40,0
	10 = = =	38,8—40,8
	4 = = =	39,7—40,7
	4 = = =	39,6—40,7

Meerschweinchen Lebende Leiber intraperitoneal, erst Temperatursteigerung um 1—2°, dann Temperaturabfall + (Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. Bd. IX).

Lebende Leiber sofort Temperaturabfall Hueppe, Berl. kl. Wochenschr. 1892.

0,05 Leiber gekocht	36,8—39,9
5 ccm Bouillon gekocht	37,6—39,7

Bouillon intraperitoneal in tödtlichen Dosen, Temperaturabfall
= = in nicht tödtl. = = dann Steigerung um 1—2°
Bouillon subcutan, erst Fieber, dann Temperaturabfall
} Pfeiffer. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. IX.

Taube 3 ccm Bouillon gekocht 42,3—39,5

Pneumobacillus (Fraenkel).

Abkochung von Leibern des Pneumobacillus erzeugen bei Menschen und Kaninchen nach subcutaner Injection Fieber (Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 10).

Pneumoprotein durch Alkoholfällung aus Bouillonculturen gewonnen erzeugt bei Kaninchen Fieber (Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XX).

Pferde mit virulenten Pneumobacillen inficirt bekommen Fieber bis 40,8 (Roux, Annales de l'institut Pasteur. 1894).

Kaninchen, welche mit sehr virulenten Bacillen inficirt sind, bekommen nur niedriges Fieber und sterben bald, solche, welche abgeschwächt inficirt wurden, bekommen hohes Fieber (Gamaléia, Annales de l'institut Pasteur. 1888).

Pneumobacillus liquefaciens bovis giebt an Bouillon einen Stoff ab, gegen den lungenseuchenkranke Thiere viel empfindlicher sind, als gesunde (Arloing, C. r. de l'académie des sciences. CXIX.)

Pneumoniekokken (Friedländer).

Sterilisirte Culturen erzeugen bei Hunden Fieber (Serafini, 1887, citirt nach Rouquès, Substances pyrétogènes. Paris 1893).

Sterilisirte Agarculturen Kaninchen in die Ohrvene gespritzt erzeugen zuweilen Fieber, zuweilen nicht (v. Dungern, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVIII. Versuchsprotokolle).

Tuberkelbacillen.

Lebende Tuberkelbacillen in Aufschwemmung in das Blut von Kaninchen gespritzt, steigern die Temperatur von 39,3 auf 40,8 (v. Dungern, Zeitschr. f. Hygiene).

Tuberculin in genügenden, grossen Dosen erzeugt bei Menschen Fieber (Römer, Virchow's Archiv. Bd. CXXVIII), erzeugt bei Kaninchen Fieber (Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XX).

Hund nach 0,4 Tuberculin = 38,4—39,2, Katze nach 0,33 : 37,5 bis 38,8, Kaninchen nach 0,25 : 39,3—39,7 (eigene Beobachtungen) Meerschweinchen nach 1,0 Tuberculin 39,2—40,3; nach 0,75 : 38,4—39,8 (Matthes).

Tetanus.

Tetanische Thiere sind auf der Höhe der Krankheit fast immer fieberfrei.

Schafe bekommen nach Injection virulenter Tetanusbouilloncultur Fieber (Behring, Gesammelte Abhandlungen).



Ziegen bekommen nach Injection filtrirter Tetanusbouillon Fieber (Wladimiroff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XV).

Kaninchen bekommt 6 ccm Tetanusbouillon filtrirt: 39,6—40,8. Dasselbe Thier ist während des späteren Tetanus fiberfrei. Meerschweinchen bekommt 2,5 ccm Tetanusbouillon filtrirt: 39,0—40,5.

Fäulnissbacterien.

Heu wird im Sommer mit Wasser angesetzt, bleibt einige Stunden stehen; die übelriechende Flüssigkeit (Heujauche) filtrirt, sterilisirt, erzeugt nach zahlreichen Versuchen beträchtliche Temperatursteigerungen bei Hunden und anderen Thieren.

Der fiebererzeugende Körper ist mit Alkohol fällbar; 0,2 derselben steigert bei einem Hund die Temperatur von 38,0 auf 40,0, 0,06 bei Menschen um 1—1,5° (Jottkowitz und Hildebrandt, Virchow's Archiv Bd. CXXXI).

Eiterkokken.

Die löslichen Producte von Streptococcus pyogenes erzeugen bei Kaninchen Fieber (Bouchard, citirt nach Charrin, Archives de physiologie. 1889).

Virulente Culturen erzeugen nicht immer Fieber (Donath, Congr. zu Rom. Centralblatt f. Pathol. 1894).

17—20 ccm Bouilloncultur von Staphylococcus aureus erzeugen bei Kaninchen stets Fieber (Donath).

Bouillonculturen von Staphylococcus aureus erhöhen die Temperatur des Kaninchens weniger als einfache Kalbfleischbrühe (Bouchard, citirt nach Charrin, Archives de physiologie. 1889).

Bouillonculturen von Streptococcus erysipelatis erhöhen die Temperatur des Kaninchens nicht stärker als einfache Kalbfleischbrühe (Bouchard, l. c.).

Eiterinfectionen erzeugen beim Menschen stets Fieber, wenn überhaupt eine Resorption ihrer Producte eintritt.

Malleus.

Malleusbouillonculturen erhöhen die Temperatur von Kaninchen weniger als einfache Kalbfleischbrühe (Bouchard, l. c.).

Aufschwemmung von Rotzbacillen, welche bei 120° sterilisirt sind, in die Ohrvene von Kaninchen steigern die Temperatur von 39,8 bis 40,9 (Gamaléia, Annales de l'institut Pasteur. 1888).

Finkler's Bacillus und *Deneke's Bacillus.*

Lebende Mikroben in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gespritzt, erzeugen Temperaturabfall und Tod (Hueppe, Berliner klin.



Wochenschr. 1892; Klein, Centralblatt f. Bacter. Bd. XIII; Sobernheim, Hygienische Rundschau. Bd. III).

Schweinerothlauf.

Virulente Bouillonculturen erzeugen bei Kaninchen Fieber (Emmerich und Mastbaum, Archiv f. Hygiene. Bd. XII; May, Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXX; Nebelthau, Ebenda.

Wässrige wie alkoholische Auszüge der Milz von Schweinen, die an Schweinerothlauf zu Grunde gingen, erzeugen bei Kaninchen Fieber bis 41 und 42. Auch die Leber geimpfter Tauben erwies sich als giftig (Donath, l. c.).

XVII.

Aus dem Laboratorium der med. Klinik zu Strassburg.

Beobachtungen über experimentell erzeugte Entzündungsherde im Grosshirn.

Von

weil. Dr. **Max E. G. Schrader** und Dr. **W. Kümmel**,
früheren Assistenten der Klinik.

(Mit 20 Abbildungen.)

VORWORT.

Max E. G. Schrader war der geistige Urheber der Untersuchungen, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden sollen. Mir war eigentlich der pathologisch-anatomische Theil der geplanten Arbeit zugedacht; nach dem frühen Tode meines Freundes, der die Versuche vorzeitig abschloss, habe ich mich bemüht, so viel als möglich von den Resultaten zusammenzufassen. Freilich fanden sich in Schrader's Nachlass nur die Beobachtungsprotokolle, und ich habe in den Zusätzen dazu mich auf das beschränkt, was mir aus den Besprechungen mit Schrader erinnerlich geblieben ist. So ist das Ganze dürftiger ausgefallen, als es Schrader jemals der Oeffentlichkeit übergeben hätte; aber, soviel ich weiss, sind derartige Versuche seither von anderer Seite nicht mitgetheilt worden, und so glaubte ich zu der Publication berechtigt zu sein.

Schrader hat übrigens nicht, wie Grünhagen[1]) bemerkt, „im Anschluss an v. Malinowski“[2]) seine Versuche angestellt. Vielmehr haben beide Autoren, Schrader sogar etwas früher, unabhängig von einander, v. Malinowski im physiologischen Institut, Schrader mit mir im Laboratorium der medicinischen Klinik, gearbeitet. v. Malinowski's „vorläufige Mittheilung“ erfolgte freilich sehr bald, eine definitive ist meines Wissens nicht erschienen.

Kümmel.

1) Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1891. Bd. I. S. 241.

2) v. Malinowski, Ueber künstlich erzeugte Gehirnabscesse. Centralblatt f. die med. Wissenschaften 1891.

Den Gedankengang, der unseren Versuchen zu Grunde lag, hat Schrader in seiner letzten grösseren Arbeit[1]) bereits erwähnt und dort auch einige der ersten Versuche mitgetheilt.

Wir verwendeten zuerst zur Erzeugung der Herde einen stark pyogenen Bacillus, den Kümmel aus dem Blute eines an Noma verstorbenen Mannes gezüchtet hatte. Die Culturen gingen leider durch einen unglücklichen Zufall verloren: wir können zu deren kurzer Charakteristik in Schrader's Aufsatz nichts weiter hinzufügen. — Da aber durch zu stürmischen Ablauf der Erscheinungen zu viele Versuche unbrauchbar wurden, verwendeten wir bald nur Reinculturen von Tuberkelbacillen, die in verflüssigtem Agar-Agar kurz vor dessen Erstarren vertheilt wurden. Die Injection dieser zähflüssigen Masse (0,1—0,3 ccm) zogen wir vor, um die Infection sicherer localisiren und ihr Uebergreifen auf die Meningen vermeiden zu können. Meningitis entstand auch nur einmal, als Wasser zur Emulgirung verwendet war.

Injection von sterilem Agar, bis zu 2 ccm, wurde stets, einmal während 2monatlicher Beobachtungsdauer, ohne jede Störung ertragen. War das Agar mit Tuberkelbacillen inficirt, so traten nach 6—10 Tagen die ersten Symptome des Herdes auf; sie erreichten bald die Höhe, und es folgte schliesslich eine Periode allgemeinen Kräfteverfalls. In ihr trat, manchmal unter den Zeichen einer diffusen Hirnerkrankung, der Tod ein, falls die Thiere nicht früher getödtet wurden.[2])

In den folgenden Versuchsergebnissen, die Schrader's Protokolle gekürzt wiedergeben, sind Windungen und Furchen nach Ellenberger und Baum (Syst. u. topogr. Anatomie des Hundes. Leipzig 1891) bezeichnet, ihrem Werke auch die Schemata für die Einzeichnung der Befunde entnommen. In letzteren ist die Richtung und Lage der Querschnitte durch punctirte Linien im Oberflächenschema angedeutet. Die ganz dunkel gehaltenen Stellen bezeichnen völlig durch Tuberkelmasse ersetzte, die heller schraffirten weniger stark veränderte Partien.

I. Herde in der Gegend der sogenannten psychomotorischen Rindenfelder.

Versuch I und II wurden bereits von Schrader (l. c. S. 57) geschildert.

1) Ueber die Stellung des Grosshirns im Reflexmechanismus u. s. w. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX.

2) Nur ein Hund verhielt sich gegen wiederholte Infection mit Tuberkelbacillenagar refractär; dass diese Impfung trotz der enormen Seltenheit spontaner Tuberculose bei Hunden gelingt, erwähnt bereits Koch (Mittheil. aus dem kais. Reichs-Gesundheits-Amt. Bd. II. 1884. S. 76).



Vers. I. Injection von Agar mit „Nomabacillen" in die weisse Substanz unter der rechten „psychomotorischen Region". 2 Tage nachher erhebliche motorische und sensible Lähmung der linken Körperhälfte, dann nach einem Falle isolirte klonische Krämpfe im linken Hinterbein, später auch im linken Vorderbein. Blindheit für die linke Hälfte des Gesichtsfeldes. Tod am 4. Tage.

Etwa kirschgrosser Abscess in der weissen Substanz unter den Gyri centrales.

Vers. II. Nach Injection von sterilem Agar keine Erscheinungen; einen Monat später Agar mit „Nomabacillen" in die linke psychomotorische Zone injicirt. Am folgenden Tage nahezu vollständige Lähmung der ganzen linken Körperhälfte, klonische Krämpfe auf dieser Seite, bei erhaltenem Bewusstsein. Tod 29 Stunden post operationem bei gleichbleibenden Erscheinungen. Nussgrosse entzündliche Erweichung unter dem Gyr. centr. post.

Vers. III. 1. Juli. Injection von Agar mit Tuberkelbacillen in die motorische Region links.

9. Juli. Parese der rechten Extremitäten, dabei anfallsweise klonische Zuckungen in denselben. Rechts keine Reaction auf Anblasen.[1])

13. Juli. Bis heute gleichmässig: Keine Störung im Facialisgebiet. Parese der rechten Extremitäten: Einknicken und Ausgleiten beim Gehen. Keine Sehstörung. Abends Tod.

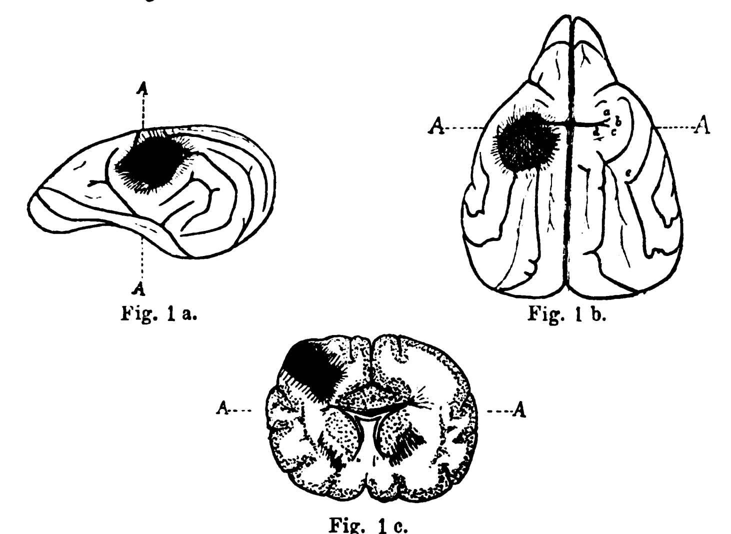


Fig. 1 a.

Fig. 1 b.

Fig. 1 c.

Derber, graugrüner, in der Mitte erweichter Herd, der fast die ganze graue und weisse Substanz des linken Gyrus centr. post. zerstört hat, nach unten bis an dessen unteres Ende, nach oben bis nahe der Mitte, nach vorn bis dicht an den Sulc. cruciat. reicht, und nach hinten noch die halbe Breite des Gyr. coronar. einnimmt (vgl. Fig. 1 a, b, c).

1) Siehe Goltz, Fr., Ueber die Verrichtungen des Grosshirns. 6. Abhandlung. Pflüger's Archiv f. die ges. Physiologie. Bd. XLII. 1888. S. 422.

Vers. IV. 14. Juli. Injection von Agar mit Tukerkelbacillen in die linke motorische Region.

3. August. Häufiges Ausgleiten beim Stehen, fast nur mit den rechten Pfoten, sehr selten mit den linken. Nur mit den rechten Pfoten knickt es häufig ein, setzt oft die rechte Vorderpfote mit dem Rücken auf, ohne die Stellung zu corrigiren. Beim Fressen wird aber ein Knochen mit *beiden* Vorderpfoten festgehalten, freilich weniger geschickt als früher.

9. August. Eigenthümlicher Gang. Füsse breitspurig aufgesetzt, aber nicht besonders stark gehoben. Fortwährendes, langsames Wiegen in allen Extremitätengelenken, der Kopf macht im Allgemeinen die Rumpfbewegungen mit. Auf glattem Boden häufiges Ausgleiten, ziemlich gleich leicht mit allen 4 Extremitäten. Gefühl vielleicht gesteigert: auf Anblasen heftiger Schüttelreflex, der das Thier rücksichtslos zu Fall bringt; man kann es förmlich „umblasen". Keine Steigerung der Störung durch Verschluss der Augen. Sieht im ganzen Gesichtsfeld, Pupillen reagiren gut. Steht spontan auf und läuft umher, auf Anrufen folgt es gut, unter Schwanzwedeln.

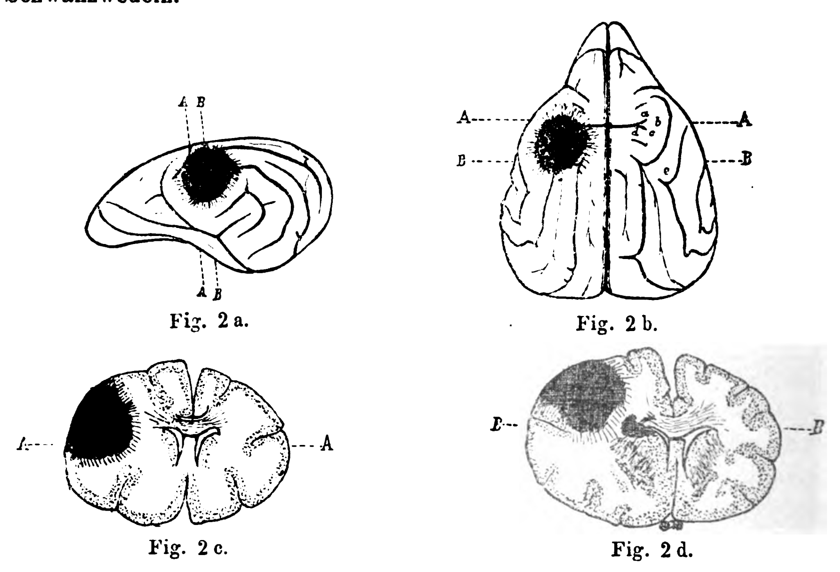


Fig. 2 a. Fig. 2 b. Fig. 2 c. Fig. 2 d.

18. August. Zustand kaum verändert; das Thier verweigert jede Nahrungsaufnahme und wird wegen zunehmender Schwäche getödtet. Linke Hemisphäre stark vergrössert; der Herd in der Uebergangswindung zwischen den Gyri centrales, greift auf den hinteren Theil des Gyrus centr. ant. und den oberen des Gyr. suprasylv. ant., median bis zum Sulc. ansatus hinüber (vgl. Fig. 2a—d). Hirnoberfläche noch darüber hinaus höckerig, gelbgrün gefärbt. Secundäre Degeneration in der gekreuzten Pyramidenseitenstrangbahn makroskopisch deutlich.

Vers. V. 5. Januar 1892. In die Rinde der ganzen linken motorischen Region an mehreren Stellen Agar mit Tuberkelbacillen möglichst oberflächlich eingespritzt.

16. Januar. Will heute nicht recht fressen. Etwas Neigung, linksherum zu gehen. Sonst munter, springt auf Anruf am Herrn in die Höhe, tritt aber dabei und auf dem Tische mit den rechten Vorderpfoten ins Leere, ohne jedoch zu fallen. Springt geschickt vom Tisch, knickt aber mit den rechten Pfoten ein. Auf Sensibilitätsprüfungen beiderseits gleiche Reaction. Keine Vernachlässigung einer Gesichtsfeldhälfte. Keine Krämpfe.

17. Januar. Todt aufgefunden. Herd reicht nach vorn und hinten bis zum Sulc. cruciat., nach hinten bis zum Sulc. ansatus und ansatus min., der ganze S. cruciatus in die tuberculösen Massen eingebettet. Auf dem Querschnitt der eigentliche Herd gerade unter dem S. cruciat.

Vers. VI. 7. October 1891. Injection von Agar mit Tuberkelbacillen in die Gegend des Sulc. cruc. beiderseits.

12. October. Tanzt noch auf den Hinterbeinen nach einem Fleischstück, fängt es geschickt auf. Vorderpfoten aber beim Fressen gar nicht verwendet. An einem grossen Fleischstück beisst er unaufhörlich herum, lässt es weit aus dem Maule heraus hängen; der Speichel läuft davon hinab, ohne dass es verschluckt würde. Schliesslich fällt es hin, und das Spiel beginnt von Neuem. Anblasen an den Pfoten bleibt, auch beim Fressen, meist unbeachtet, am Kopf ruft es lebhafte Reaction hervor. Auf Begiessen mit Aether werden dagegen die Pfoten zurückgezogen. Kneift man das Thier in den Schwanz, so wird es unruhig, geht winselnd vorwärts, aber ohne einen Versuch, den Reiz los zu werden.

13. October. War in der Nacht sehr unruhig, hat offenbar Krämpfe gehabt. Steht schwerfällig auf, legt sich bald wieder hin. Kann weder fressen noch saufen, leckt sich aber die Nase gut ab. Abwehrbewegung erst auf Begiessen mit Aether. Pupillen- und Bedrohungsreflexe fehlen. — Plötzlich allgemeine Krämpfe mit horizontalem Nystagmus; dann tiefer Schlaf. — Nachmittags Tod im Coma.

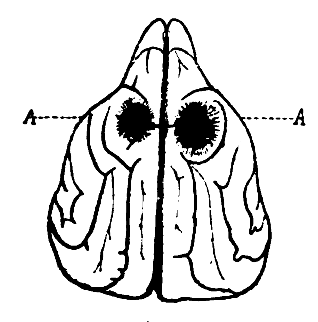


Fig. 3 a.

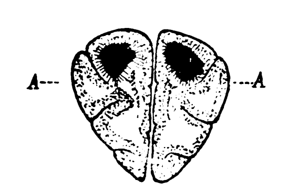


Fig. 3 b.

Die Herde liegen (nach dem gehärteten Präparat) beiderseits symmetrisch. Graue und weisse Substanz der Mitte beider Gyri centrales in eine kleinkirschengrosse Höhle verwandelt, deren Wandung medial bis zur grauen Rinde des Gyr. prorea, lateral bis zum Sulc. coron. reicht (vgl. Fig. 3 a und b).

Vers. VII. 10 Tage nach mehrfachen kleinen Injectionen von Agar mit Tuberkelbacillen in die linke motorische Zone gleitet das Thier mit allen 4 Extremitäten aus: Schwäche derselben besonders rechts deutlich. Allgemeine Hyperästhesie. Sonst keine Herdsymptome. Schwere allgemeine Schwäche. — Einfache breite Eröffnung des Schädeldaches: danach schnelle Besserung des Allgemeinzustandes, aber deutliche Hemianopsie. Relativ lange bestehen ähnliche Empfindungsstörungen wie in Versuch VIII und IX nach der Operation. Einen Monat nach der Nachoperation nichts mehr nachweisbar. — Ende des Thieres unbekannt.

Vers. VIII. 19. October 1891. Injection mehrerer kleiner Portionen von Agar mit Tuberkelbacillen vor und hinter dem linken Sulc. cruciat.

25. October. Richtet sich beim Füttern auf die Hinterbeine und fängt das Fleisch geschickt auf. Dabei wird er von einem anderen Hunde zufällig umgestossen, fällt weich. Darauf heult er plötzlich auf; klonische Zuckungen im rechten Facialisgebiet. Rumpf krümmt sich nach rechts, Kopf nach hinten, dann in allen 4 Extremitäten klonische Zuckungen, starke Kaubewegungen, bei denen aber die Zunge ruhig bleibt. Pupillen mässig eng, Augen sehen nach rechts. — Zwischendurch heult der Hund, beisst um sich. — Nach wenigen Secunden der Anfall vorüber. Der Hund geht dann, wüthend bellend und stark speichelnd, in grossen Kreisen links herum. Die rechten Extremitäten dabei stärker gehoben, knicken leicht ein, das Thier fällt dann auf die rechte Seite. So läuft es noch eine Viertelstunde zwecklos umher, macht auf Anruf wohl eine Wendung, folgt aber nicht. Allmählich beruhigt es sich, legt sich hin und schläft.

27. October. Keine weiteren Anfälle. Ist entschieden böser geworden, kaum mehr zugänglich. Knickt mit den rechten Beinen ein, setzt die rechte Vorderpfote mit dem Rücken auf. Fällt mit den rechten Beinen in einen Spalt zwischen Tisch und Fensterbrett, ohne sich heraushelfen zu können. — Reagirt auf leises Anblasen rechts mit Wuth. — Keine Sehstörung.

28. October. In Aethernarkose die Zone um den linken Sulc. cruciatus exstirpirt, enthält einen kirschgrossen Herd unter dem Sulcus.

29. October. Kann nicht fressen, geht links herum, die rechten Beine knicken häufig ein.

31. October. Frisst wieder selbständig.

1. November. Knickt noch mit den rechten Beinen ein, tritt mit ihnen ins Leere. Beim Antreten mit dem rechten Fuss kann er den Spalt zwischen Tisch und Fensterbrett nicht überschreiten, beim Antreten mit dem linken geht der rechte glatt hinüber. — Sieht nur in der linken Sehraumhälfte. — Auf Anblasen links Knurren, rechts gleichgültig; deutlicher Reflex beim Anblasen des rechten Ohres.

9. November. Sehr munter, beim Gehen geringe Neigung, nach links zu wenden. Tritt mit den rechten Beinen vom Tisch ins Leere; als das öfters geschehen, rührt er sich überhaupt nicht mehr. Richtet sich auf den Hinterbeinen auf, fällt aber dabei leicht nach rechts. — Nimmt Fleisch auch von rechts her, sieht aber links entschieden besser. — Auf Anblasen rechts Schüttelreflex, links Abwehrbewegung, Schnappen nach dem Luftstrom.

17. November. Dreht noch lieber nach links. Springt geschickt vom Tisch. Pfoten beim Fressen nicht benutzt. Auf Anblasen rechts Schüttelreflex, links Schnappen. — Findet Fleisch im rechten Seh- und Riechraum entschieden besser als früher.

25. November. Keine Sehstörung mehr demonstrabel. Knickt mit den rechten Extremitäten hier und da noch ein, gleitet aber selten mit ihnen aus, springt, ohne zu fallen, vom Tisch. Zum Festhalten wird die linke Pfote benutzt.

Im December noch fast die gleichen Störungen.

Januar 1892. Wirft 6 Junge, drückt sie bald todt.

3. Februar 1892. Keine Gesichts- oder Sensibilitätsstörung mehr nachweisbar. Die rechten Beine treten noch beim Aufrichten ins Leere, gleiten gelegentlich aus.

Weiteres Schicksal nicht festzustellen.

Vers. IX. 3. October 1891. In den linken Sulc. cruciat. Agar mit Tuberkelbacillen injicirt.

13. October. Behilft sich beim Fressen meistens ohne beide Vorderpfoten. Leckt und putzt sich nach der Mahlzeit nur die linke Pfote. Sonst bisher absolut normal.

15. October. Will heute nicht fressen, ist traurig. Bleibt gelegentlich kurze Zeit auf dem Rücken des rechten Vorderfusses stehen, springt aber noch elegant, fängt Fliegen, reagirt auf Anblasen beiderseits gleich und lebhaft.

17. October. Ausser der Neigung, in grossen Kreisen nach links herum sich im Zimmer zu bewegen, keinerlei Störung. Operation: Ein grosser Theil des Stirnlappens, bis 1 cm hinter dem Sulc. cruc., exstirpirt.

Nachher sehr elend, kann nicht fressen, aber etwas Milch auflecken. Facialis ohne Störung.

20. October. Schluckt auf die Zungenspitze gelegte Fleischstücke, leckt die Schale von links her aus. Mit den beiden rechten Extremitäten knickt es ein, setzt sie mit dem Rücken auf, tritt mit ihnen ins Leere, und fällt so vom Tische herab. Auf Anblasen des Ohres rechts prompter Reflex, links wüthendes Knurren; die rechten Extremitäten werden beim Anblasen leidenschaftslos zurückgezogen, links fährt der Kopf nach dem Luftstrahl.

24. October. Frisst aus der Schüssel.

28. October. Wunde durch Granulationen geschlossen. Herabsetzung der Empfindung rechts nicht mehr deutlich. Aber sehr deutliche Hemianopsie. Der beim Fressen sehr abgünstige Hund fuhr sonst jeden Hund, der sich dabei näherte, wüthend an: jetzt kann ein anderer Hund, von rechts her, ruhig aus der Schüssel stehlen.

10. November. Hemianopsie nicht mehr so deutlich, ein Fleischstück bleibt von rechts her länger unbeachtet, aber von links her wird es über die Medianlinie hinaus verfolgt. Richtet sich auf die Hinterbeine, springt geschickt und fasst das Fleisch richtig; auch vom Tisch springt er ohne Anstand. Fällt nicht, gleitet aber auf dem Stubenboden noch mit den rechten Beinen aus und knickt gelegentlich mit ihnen ein.



Bei Anblasen der Extremitäten rechts keine Reaction, links Vorderpfote zurückgezogen; Anblasen des rechten Ohres löst den gewöhnlichen Reflex aus, hier und da auch Knurren ins Leere, links Schnappen nach dem Luftstrom mit richtiger Localisation.

16. November. Beim Anblasen des Kopfes kein Unterschied zwischen beiden Seiten.

25. November. Leichtes Anblasen giebt links entschieden etwas stärkere Reaction; beim Fressen wird zum Festhalten nur die linke Vorderpfote benutzt, sonst keine Unterschiede mehr nachzuweisen.

1. December. Wenn der Hund an der Kette liegt, so befreit er sich aus Verwicklungen an den linken Beinen sehr prompt; rechts bemerkt er sie später und befreit sich weit weniger geschickt.

December. An der Kette, beim Klettern, bei der Lage auf unebenem Boden die rechten Extremitäten immer noch etwas unsicherer; sonst keinerlei Störungen nachweisbar. Nur einmal ein, nicht näher beobachteter, epileptischer Anfall.

28. December. Hund ist theilnahmslos, frisst wenig. Geht eigenthümlich steifbeinig. Keine Krämpfe beobachtet, doch macht das Aeussere des Thieres den Eindruck, als hätten solche stattgefunden.

9. Januar 1892. Zusehends abgemagert. Die rechten Pfoten steifer und unsicherer als die linken, knicken leicht ein; tritt mit den rechten Extremitäten ins Leere, fällt dabei auf die rechte Seite. — Bei Anblasen des rechten Ohres nur leichter Reflex; links Zucken, Drehung des Kopfes nach rechts; geht eventuell fort. Bei leiser Berührung links fährt der Hund zusammen und eventuell mit dem Kopfe nach der Hand; rechts keine Reaction. Bei Anblasen der linken Extremitäten Pfote schnell zurückgezogen, Kopf nach dem Reiz gerichtet, steht auf oder geht fort; rechts bleibt der Reiz unbeachtet, oder das Thier zieht die Pfote träge zurück, setzt sich auch wohl langsam in Bewegung; aber kein Zeichen von Localisation. Hemianopsie rechts: Ein Stück Fleisch wird nicht mehr beachtet, wenn es die Medianlinie nach rechts überschritten hat, in umgekehrter Richtung folgt das Thier, eventuell bis zur Umdrehung des ganzen Körpers.

Das Thier ist stark verblödet, lässt andere Hunde aus seiner Schüssel fressen.

10. Januar. Wieder munterer, frisst besser; will er ein Fleischstück vom Boden aufheben, so gleitet er mit den rechten Pfoten aus, schwankt nach rechts; fällt beim Festhalten mit der linken Pfote und fixirt schliesslich erfolgreich das Fleisch so im Liegen. Kreisbewegung nach links. Knickt beim Sprung vom Tisch, nur mit den rechten Beinen, ein, fällt aber nicht schwer. Sonst keine Störung ausser der Hemianopsie, die bei erhaltener Pupillenreaction sehr deutlich ist.

6. Februar. Der bisher wieder sehr muntere Hund zeigt noch immer die gleichen Störungen. Enucleation des linken Auges in Aethernarkose. Danach stockblind für den ganzen Sehraum, rennt mit gesenkter Schnauze in alle Hindernisse, findet Fleischstücke auch mit der Nase nicht. Bewegungsstörungen jetzt viel deutlicher.

7. Februar. Wieder deutliche Hemianopsie wie vorher. Die er-



haltene, linke Gesichtsfeldpartie entschieden (durch die Nase) viel kleiner; von der Mittellinie aus wird ein Fleischstück nur etwa 15° weit verfolgt.

16. Februar. Wird der Hund geärgert, so bringt ihn schon leichtes Anblasen des rechten Ohres in Wuth, aber er bellt nur ins Leere, schnappt nicht, wie beim Anblasen links, nach dem Luftstrahl. Bedrohung des Auges von rechts her bleibt unbeachtet, von links her hat es Zukneifen des Auges und Contraction der linken Gesichtsmusculatur zur Folge. Beim Knurren beide Faciales gleich innervirt.

Der Zustand bleibt unverändert, bis das Thier am 10. März getödtet wird. Ganze linke Hemisphäre (nach dem gehärteten Präparat) stark verkleinert, es fehlt ein grosser Theil des linken Stirnlappens und Scheitellappens. Vorn neben dem Längsspalt ein kleiner Rest erhalten, dann fehlt Lob. olfact. und Gyr. prorea bis auf kleine Reste der Marksubstanz darunter, weiter die ganze Dicke der Hemisphäre in der Ausdehnung der dunklen Schraffirung (Fig. 4 a, b), und darüber hinaus (heller schraffirt)

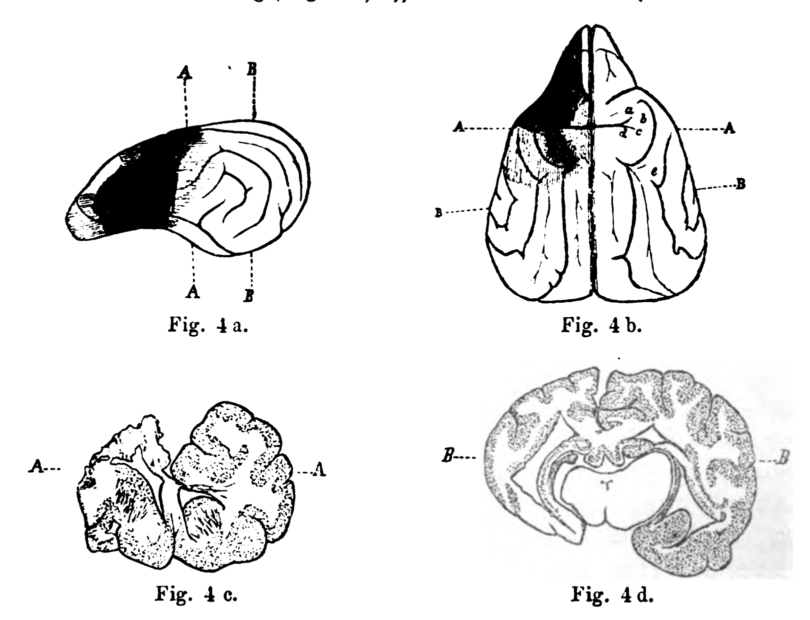


Fig. 4 a. Fig. 4 b.

Fig. 4 c. Fig. 4 d.

die ganze Rinde bis incl. Gyr. comp. ant., ectosylvius anticus, die benachbarten Theile des Gyr. coron. und die vordere Grenze des G. entolateralis und suprasplenialis. Auf dem Durchschnitt beiderseits Ventrikel stark dilatirt (Fig. 4 c, d), ganze rechte Hemisphäre stark nach links vorgedrängt, Balken nach links und aufwärts verzogen, von der Rinde nur an der Basis ein leidlich normaler Streifen erhalten. Im ganzen oberen Theil der Hemisphäre höchstens eine papierdünne Schicht grauer Substanz, die aber makroskopisch als solche nicht ganz sichergestellt werden kann.

Deutliche Degeneration des rechten Pyramidenstrangs bis zum untersten Dorsalmark.

Vers. X. 6. December 1891. In Wasser suspendirte Tuberkelbacillen in die Rinde der linken motorischen Zone injicirt. Nach 14 Tagen steifer Gang, offenbare Schmerzen bei allen heftigen Bewegungen, dabei Ausgleiten mit allen 4 Extremitäten, besonders der rechten Vorderpfote. Keine Sensibilitätsstörung. Ulcus corneae, mit totaler Trübung der Cornea. — Exstirpation des Herdes am 25. Tage verläuft in 24 Stunden tödtlich. Bei der Autopsie Meningitis tuberculosa.

Zur besseren Uebersicht sind die Beobachtungen an diesen Thieren in einer Tabelle (vgl. S. 279—281) zusammengestellt. In ihr sind Störungen auf der Seite des Herdes durch das Zeichen //, auf der contralateralen durch ein X bezeichnet.

1. Störungen der sensiblen Sphäre.

a) Allgemeingefühl.

Die Störungen der Hautsensibilität bestehen entweder:

α) in quantitativer Herabsetzung, oder

β) in unvollkommener Verwerthung der sensiblen Eindrücke.

Beide Formen gehen häufig Hand in Hand, doch tritt bald die eine, bald die andere mehr hervor. Ziemlich rein ist die Gruppe α in den Fällen I und III vertreten. Von weit grösserem Interesse sind aber die Störungen der Gruppe β. Sie erinnern an die Erscheinungen bei Goltz'[1]) grosshirnlosem Hund. Der Reiz (Kneifen in den Schwanz, Vers. VI) wird von den sensiblen Nerven aufgenommen und zu einem Centrum getragen, von dem aus ein Reflex, Heulen, das Zeichen des Schmerzes, ausgeht. Aber weiter geschieht nichts! — Das erklärt sich nicht etwa daraus, dass das Thier unfähig wäre, etwas zu thun, das den Reiz beseitigte: denn es läuft davon. Aber in ihm kommt es nicht zu der Vorstellung, wo der Reiz wirkt, nicht zu der Ueberlegung, wie es sich befreien kann; auch der einfache Reflex, der auf stärkere Reize (Aether) erfolgt, afficirt die Stimmung des Thieres nicht, es bleibt theilnahmslos. — Das Wesen dieser Störungen wird deutlicher bei einigen Fällen, wo nachträglich der Herd operirt war (VIII, IX). Hier durchläuft die Empfindung alle Phasen: zunächst ganz oder fast = 0, wird sie allmählich immer deutlicher, die Perception beginnt, der Reflex tritt ein. Dann zeigen sich gewisse unbestimmte Eindrücke auf das Bewusstsein: der Hund knurrt, zunächst ins Leere; erst bei weiterer Besserung kommt es zu der „seelischen Verarbeitung“ des Reizes, wie sie bei Zuleitung von der gesunden Seite stets stattfand.

1) Der Hund ohne Grosshirn. Pflüger's Archiv f. die ges. Physiol. Bd. LI. 1892. S. 570.

Versuchs-nummer	Störungen der Sensibilität			Störungen der Motilität					Störungen d. Psyche	Nachträgliche Operation, bezw. Tod. Obductions-befund
	Hautsensi-bilität	Gehen	Hören, Riechen	Krämpfe	Gebrauch d. Vorderpfote als Hand	Gang u. s. w.	Facialis	Fressen		
I.	X Abstumpfung.	X Blindheit.	?	Im X Vorderbein u. X Hinterbein.	?	Erhebliche X Lähmung.	?	Ungestört.	?	4 T. post oper. gest. Herd in der weissen Substanz unter dem Sulcus cruciat.
II.	?	X Blindheit.	?	In der X Körperhälfte.	?	Fast vollständige X Lähmung.	X Lähmung.	?	Bei Bewusstsein.	1 T. post oper. gest. Nussgr. Herd im Mark des Gyr. centr. post.
III.	X Abstumpfung.	Keine Störung.	?	In den X Extremitäten.	?	X Parese.	Ungestört.	?	?	12 T. post op. gest. Grosser Tuberkel im Gyr. centr. poster.
IV.	Lageempfindung der Extremitäten schlechter, sonst ungestört.	Ungestört.	Hört gut.	Keine.	Erhalten, etwas ungeschickt.	X Schwäche. // weniger „Ataxie".	?	Ungestört.	Ungestört.	28 T. post op. gest. Grosser Herd in den Gyr. centr. ant. und post.

Versuchs-nummer	Störungen der Sensibilität			Störungen der Motilität					Störungen d. Psyche	Nachträgliche Operation, bezw. Tod. Obductionsbefund
	Hautsensibilität	Gehen	Hören, Riechen	Krämpfe	Gebrauch d. Vorderpfote als Hand	Gang u. s. w.	Facialis	Fressen		
V.	Ungestört.	Ungestört.	Hört gut.	Keine.	?	X Schwäche. X Ungeschick. Springt gut.	?	Keine deutliche Störung.	Wohl ungestört.	12 T. post. op. gest. Herd in d. ganzen psychomot. Region.
VI.	Abstumpfung, schlechte Localisation überall.	?	Hört.	Allgemeine epileptiforme Krämpfe. Nystagmus.	Ausgefallen.	Ungestört. Springt nicht.	?	Erhebliche „Aphagie".	Terminales Coma.	6 T. post oper. gest. Grosse Herde in beiden Gyris central. beiderseits.
VII. Bis zur 2. Operation.	Hyperästhesie, dann starke Abstumpfung überall.	Allgemein schlecht. Am Schluss fehlt Pupillenreflex.	Riecht schlecht. Hören?	Keine.	?	Alle 4 Extremitäten schwach, die X mehr.	?	Frisst nicht.	Sopor.	10 Tage post op. Einfache breite Eröffnung d. Schädelwunde.
VII. Nach der 2. Oper. Schluss.	Ungestört.	Anfangs Hemianopsie, dann ungestört.	Hören? Riecht beiderseits?	Keine.	Ungestört.	Minimale Schwäche der X Vorderpfote, sonst ungestört.	?	Ungestört.	?	?

Versuchs-nummer	Störungen der Sensibilität			Störungen der Motilität					Störungen d. Psyche	Nachträgliche Operation, bezw. Tod. Obductionsbefund
	Hautsensibilität	Gehen	Hören, Riechen	Krämpfe	Gebrauch d. Vorderpfote als Hand	Gang u. s. w.	Facialis	Fressen		
VIII. Bis zur 2. Operation.	Erhalten X Unsicherheit.	Ungestört.	?	In allen 4 Extremitäten, im X Facialis beginnend.	?	X Extremitäten schwach u. unsicher.	?	Ungestört.	Böser geworden.	9 T. post op. Extirpation d. kranken motorischen Zone.
VIII. Nach d. 2. Operation. Schluss.	Ungestört.	Anfangs X Hemianopsie, dann ungestört.	Hören? Riecht beiderseits?	Keine.	Ungestört die //Vorderpfote verwendet.	Geringe Unsicherheit der X Vorderpfote.	?	Ungestört.	Normal.	?
IX. Bis zur 2. Operat.	Erhalten X etwas herabgesetzt. X Unsicherheit.	Ungestört.	?	Keine.	X und // vernachlässigt.	X Vorderbein Hitzig'sches Phänomen angedeutet.	Ungestört.	Ungestört.	?	14 T. post op. Exstirpat. der kranken motorischen Zone.
IX. Nach der 2. Operation. Schluss.	Etwas langsamere Perception in den X Extremitäten, später schlechter.	Anfangs X Heminopsie, dann normal, später wieder X Hemianopsie. Nach Exstirpation des // Auges vorübergehend total blind.	?	Einmal epileptischer Anfall.	X Vorderpfote vernachlässigt.	Normal, später vorübergehende X Unsicherheit.	// Lähmung?? (bei der Operation durchschnitten?)	Ungestört.	Zeitweilig stuporöser Zustand, vorübergehend.	Der grösste Theil des Stirnlappens fehlt. Rest erweicht.
X.	Kein Unterschied.	? X Keratitis.	Beides gut.	Keine.	X Ausgefallen.	Allgemeine „Ataxie" X Schwäche.	?	Etwas ungeschickt.	Normal.	25 T post op. Exstirpat. der kranken motorischen Zone. 1 Tag später gest. Meningitis, Miliartuberculose.

Interessant ist nun, dass dieselbe Störung ebensowohl von dem Reize, den ein pathologischer Herd von geringerer Ausdehnung verursacht, als nach dem, welchen die Entfernung eines beträchtlich grösseren Hirntheils bewirkt, entstehen kann, nur mit dem Unterschied, dass im ersten Fall die Störung progressiv zunimmt, im letzteren abnimmt.

Die Sensibilitätsstörungen traten vorwiegend auf der contralateralen, wiederholt aber auch auf der Seite des Herdes auf: im Allgemeinen wurden die Extremitäten stärker davon befallen als der Kopf (Ohren).

b) Höhere Sinne.

Geruchsstörungen lassen sich bekanntlich an Thieren sehr schwer nachweisen. In vielen unserer Fälle war Anosmie der gekreuzten Seite sehr wahrscheinlich.

Eine Gehörstörung konnte nie sicher festgestellt werden.

Dagegen waren Störungen des Gesichtssinnes manchmal sehr deutlich. Zu ihrer Demonstration erwies sich das, was Schrader als „Fleischpendelversuch" bezeichnet, sehr brauchbar. Hält man einen langen Fleischstreifen oberhalb des Kopfes und lässt ihn Schwingungen in Form eines Kegelmantels um den Kopf des Thieres machen, so folgt der Hund mit den Augen, sobald das „Fleischpendel" in seinen Sehbereich kommt.

Die Sehstörung trat gleich typisch von dem primären Herd aus und nach Exstirpation desselben auf; im letzteren Fall verlor sie sich nach längerem oder kürzeren Bestehen. Ein Beispiel der letzteren Art giebt Fall VIII, IX. — Stets bestand die Störung in Nichtbeachtung der contralateralen Hälfte des Gesichtsfeldes: da aber beim Thier Blindheit eines Auges und doppelseitige Hemianopsie auf andere Weise kaum zu unterscheiden ist, so wurde bei IX das Auge auf der Seite des Herdes enucleirt, und genau wie vorher blieb die dem Herde contralaterale Hälfte des Gesichtsfeldes völlig unbeachtet. Ein kurzes Zwischenstadium absoluter Blindheit darf wohl nur als Folge des operativen Shocks angesehen werden. — Will man nun nicht annehmen, dass vorher das Auge auf der Seite des Herdes ganz blind, das andere hemiopisch war, so muss vorher Hemianopsie jedes Auges bestanden haben.

Bestimmt ausschliessen liess sich eine Sehstörung nur in den Fällen IV und V. In allen Fällen mit Hemianopsie war auch die Hautsensibilität wesentlich gestört, nicht aber umgekehrt.

In keinem dieser Fälle konnte bei sorgfältigster Untersuchung eine

Affection des Hinterhauptlappens constatirt werden. Auch eine Compression des Tract. opt. durch den Herd glauben wir, da wir besonders darauf geachtet haben, ausschliessen zu dürfen.

2. Motorische Störungen.

In allen Fällen war die Motilität gestört.

a) Störungen im Gange und anderen Formen der Ortsbewegung treten in verschiedenen Formen auf:

α) Eigentliche motorische Schwäche. Diese erreicht den Grad fast vollkommener Lähmung oder erheblicher Parese (bei I, II, III), nur auf der contralateralen Seite. Als geringerer Grad repräsentirt sich das Einknicken der Extremität, das nur auf unvollkommene Wirkung der Streckmuskeln bezogen werden kann; auch diese Erscheinung findet sich nur auf der contralateralen Seite, oder auf ihr besonders ausgesprochen.

Nur ausnahmsweise freilich finden wir eine völlige Lähmung der spontanen Innervation, wie wir sie bei Apoplexien u. dgl. am Menschen so häufig beobachten können. Das dürfte an dem ausgesprochen progressiven Charakter der experimentell erzeugten Herde liegen: ist es einmal so weit, dass eine totale Lähmung eintritt, so ist die Erkrankung auch bald nicht mehr mit dem Leben vereinbar. Auch bei den corticalen Abscessen des Menschen ist ja vollständige Lähmung selten, und mit diesen Abscessen dürfen wir unsere, relativ acut verlaufenden, Herde am ehesten vergleichen.

Es werden auch wohl die „motorischen Centren" des Menschen viel feiner auf eine Erkrankung reagiren als die des Hundes, und dadurch mag der Unterschied mit bedingt sein. — Ob vielleicht die schnelle Entwicklung des Processes bei Fall I u. II daran Schuld ist, dass in diesen Fällen die Lähmungserscheinungen besonders ausgeprägt waren, können wir noch nicht entscheiden.

Durch viele Versuche überzeugten wir uns, dass bei Herden an anderen Stellen als der „motorischen Zone" [1]) keine deutlichen Lähmungen entstehen. Andeutungen fanden sich bei Fall XIII (s. unten). Insofern ist eine Abhängigkeit der Lähmungen von der Localisation zweifellos.

β) Die übrigen Störungen der Ortsbewegung beruhen entweder auf den sensiblen oder auf coordinatorischen Störungen.

Besonders in Fall IV finden wir an den Extremitäten beider

1) Dieselben sind hier nicht berichtet worden, da sie wenig Interessantes bieten.



Seiten das Bild einer Ataxie eigenthümlicher Art. Die Füsse werden breitbeinig aufgesetzt; es erweckt dies den Eindruck, als seien sie nicht in der richtigen festen Verbindung mit dem Rumpfe. Dieser wiegt sich auf ihnen hin und her, geräth dabei oft so weit aus der Gleichgewichtslage, dass das Thier umfällt. Trotzdem verfolgt der Hund im Allgemeinen die gerade Linie.

Zum Vergleich sei hier das Protokoll eines Versuchs mit Kleinhirnerkrankung eingeschaltet.

Vers. XI. Am 7. September. Injection von Agar mit Tuberkelbacillen ins Kleinhirn. Bleibt bis 22. September ohne jegliche Erscheinungen.

28. September. Allmählich sind in den letzten Tagen auffallende Bewegungsstörungen aufgetreten. Der Hund läuft beharrlich dem Herrn nach, aber weicht dabei bald rechts, bald links von der Geraden plötzlich torkelnd ab. Auf der Treppe äusserst vorsichtig, springt aber noch, ohne zu fallen, vom Tisch. Sieht zweifellos schlecht, läuft einem hingeworfenen Fleischstück nicht nach, sondern sucht es mit der Nase auf dem Boden. Sucht Hindernisse zu vermeiden, taumelt aber oft trotzdem an sie heran. Nach einem Stück Fleisch richtet er sich etwas auf, springt auch wohl ungeschickt danach, beisst aber vorbei ins Leere, selbst in die haltende Hand.

Aus der Hand frisst er ohne Störung, aus der Schale ungeschickt, trampelt in ihr herum und wirft viel daneben.

30. September. Gleichgewichtsstörungen noch stärker, auffallend beim Schütteln. Fällt, wenn er vom Tisch gesprungen ist, nachdem er bereits richtig den Boden erreicht hat. Niemals knickt er mit einer Extremität ein oder tritt ins Leere.

Auf Anblasen der Füsse schlechte Reaction, aber dies auch schon in gesunden Tagen.

Fleisch findet er nur mit der Nase. Pap. n. optici normal (Dr. Limbourg). Beim Versuch, sich nach Fleisch aufzurichten, fällt er um; er frisst gut, streut aber Fleischstücke aus der Schüssel ungeschickt umher. — Die Treppe auf und ab geht er äusserst vorsichtig, zögernd und mühsam.

3. October. Keine Störungen der Respiration oder der Herzthätigkeit. Gang, wie die letzten Tage: hebt die Beine sehr hoch, setzt sie dann breitspurig und tappend auf, schwankt und taumelt nach allen Seiten um die gerade Linie, fällt dabei leicht auf den Kopf. Löst man durch Anblasen einen Schüttelreflex aus, so fällt er rücksichtslos um.

Vom Tisch springt er zweimal nach einander so herab, dass er rücksichtslos auf den Boden stürzt, das dritte Mal tastet er den Tischrand ab und gleitet nun vorsichtig, ohne zu fallen, hinunter. Die 25 cm breite Spalte zwischen Tisch und Fensterbrett überschreitet er in der Weise, dass er zunächst den Kopf über den leeren Raum auf das Fensterbrett schiebt; dann hebt er die Vorderpfoten der Reihe nach hoch über den Kopf, an den Ohren herabfahrend, bis sie auf dem Fensterbrett fest stehen; dann erst folgt der Hinterkörper ohne Störung. Tritt niemals ins Leere.

Auf der Drehscheibe reagirt er mit Kopf und Augen normal.

Frisst ungeschickt unter stossenden Bewegungen des Kopfes und Rumpfes, aber ohne Schluckstörung und gierig.

In Ruhe gelassen liegt er Stunden und Tage ruhig auf einem Fleck. Steht aber auf Anrufen ungeschickt auf und setzt sich schwankend in Bewegung.

5. October. Stehen und Gehen ganz unmöglich geworden. Mit der Athmung synchronische leichte Zuckungen, wie Zittern der Hautmusculatur, in den Extremitäten. Frisst aber noch mit Gier. Wird getödtet.

Innere Organe unverändert. Das Kleinhirn prominirt kaum in die Knochenwunde, Hirnwindungen nicht abgeplattet, keinerlei Zeichen von Hirndruck. Fast haselnussgrosser Tuberkel mitten im Oberwurm.

Die Verschiedenheit zwischen dieser Beobachtung und Vers. IV ist eclatant, obwohl die Schilderung das Bild nur sehr unvollkommen wiedergeben kann. Das Thier strebt in Fall XI die gerade Linie zu verfolgen, sucht sie immer wieder auf, macht aber denselben Fehler nach der anderen Seite. Offenbar durch Ueberlegung dazu geführt, lernt und erfindet es ganz absonderliche Bewegungscombinationen, um ohne Gefahr schwierige Stellen zu passiren; es fürchtet sich offenbar vor dem Fallen und ist sich bewusst, dass ihm diese Gefahr droht. Der Schüttelreflex, den es nicht unterdrücken kann, bringt es aber unwiderruflich zum Fall. — Man ist wohl berechtigt, diese planmässigen Vorsichtsmaassregeln, von denen sich bei den Herden im Grosshirn kaum eine Andeutung fand, auf Rechnung des intact erhaltenen Grosshirns zu setzen.

Bei den Grosshirnherden mit Ataxie handelt es sich dagegen weit mehr um unrichtige Combination zwischen den Bewegungen der Rumpf- und Extremitätenmuskeln. Man möchte sagen, dass beim Kleinhirnherde die Störung reiner auf auf die Coordination beschränkt bleibt, während sie beim Grosshirnherde mehr auf Verspätung oder Ausbleiben von Bewegungsimpulsen zurückzuführen ist, welche zur Erhaltung des Gleichgewichts eigentlich nöthig wären. Die ganze Deutung dieser „cerebralen Ataxie“ verlangt aber noch ein weit eingehenderes Studium, als es mit dem vorliegenden Material möglich ist.

Eine kurze Erwähnung verdienen noch die Bewegungsstörungen, die offenbar wesentlich durch Beeinflussung der Sensibilität bedingt sind. Dahin können wir wohl das sogenannte Hitzig'sche Phänomen rechnen (der Hund lässt seine Extremität eine abnorme, unbequeme oder das Gleichgewicht störende, Haltung einnehmen, ohne sie alsbald zu corrigiren), ferner das ebenso häufige Treten ins Leere, Ausgleiten u. dgl.

Wir finden mithin, dass der Herd in der „motorischen Zone" den Gehact einerseits durch Störung der sensiblen Einflüsse, die auf ihn wirken, zweitens durch Störung der Coordination jener Bewegungen, welche ihn zu Stande bringen, und schliesslich durch Herabsetzung der motorischen Leistungen selbst beeinflussen kann. Meistens handelt es sich um Combinationen dieser verschiedenen Einflüsse; gelegentlich tritt aber der eine oder der andere mehr hervor, so dass er das Krankheitsbild beherrscht.

Besonders lehrreich sind nun Fälle, wie IV und VI, bei denen die Extremitäten für die eine Thätigkeit fast unbrauchbar, für die andere kaum gestört erschienen. In Fall IV konnte der Hund die zum Gehen fast unbrauchbaren Vorderextremitäten mit Geschick beim Fressen benutzen, bei VI verhielt es sich gerade umgekehrt. Ferner ist gelegentlich die Fähigkeit zum Gehen stärker beeinträchtigt, als die zum Springen, und umgekehrt.

Diese Thatsachen berechtigen zu der Annahme, dass die „motorische Region" beim Hunde weniger zu der einfachen Innervation der Muskeln als zu dem Zustandekommen combinirter Bewegungen in Beziehung steht. Nun können aber auch nach Ausfall des gesammten Grosshirns diese Bewegungscomplexe, wenn auch verändert, fortbestehen (Goltz). Wir dürfen demnach nicht das Entstehen dieser Bewegungsvorgänge ins Grosshirn verlegen, sondern müssen ihm die Rolle einer höheren Instanz zuertheilen, welche die der niederen bald völlig inhibiren kann, bald aber nur diesen oder jenen Zweig ihrer Thätigkeit. Dass diese höhere Instanz aber auch die Thätigkeit der niederen fördern, sie in bestimmte Bahnen leiten kann, wissen wir aus zahlreichen Erfahrungen (Reizungsversuchen u. dgl.). So mag das gelegentliche unruhige Wandern der Thiere mit Grosshirnherden, und so mögen auch die Krampfanfälle zu deuten sein.

Von letzteren boten z. B. die in den Fällen I—III und VIII das typische Bild der „Jackson'schen Epilepsie". Der Anfall trat bei ihnen im Anschluss an ein leichtes Trauma ein, die vorher geringfügigen Herdsymptome wurden gelegentlich danach rapide schlimmer. In einem Falle (II) entwickelte sich eine fast continuirliche Folge solcher Anfälle, meist war die Zahl der Anfälle gering, ihre Dauer kurz. — Warum zuweilen trotz ganz gleicher Localisation des Herdes diese Anfälle fehlten, konnten wir nicht ermitteln. Jedenfalls fehlen sie bei Herden, die nicht in der „motorischen Zone" localisirt sind.

Der Facialis zeigte nur in Fall II eine deutliche, durch den

Herd bedingte Störung, obgleich in mehreren Fällen das ihm zugeschriebene Centrum (in den Figuren auf der freien Seite nach Hitzig mit e bezeichnet) betroffen war: freilich lag es zumeist an der Grenze des Herdes.

Störungen des Fressactes wurden einige Male beobachtet, besonders deutlich in Fall VI, bei dem sie entschieden nicht mit den Störungen des Allgemeinbefindens zusammenhängen. Vielleicht trägt der Umstand, dass hier beiderseits ein Herd bestand, die Schuld an der „Aphagie“, wie man in diesem Falle wohl mit Schrader sagen darf. Bemerkenswerth ist, dass bei ihm auch die Benutzung der Vorderpfote als Hand beim Fressact völlig ausgefallen war: das scheint darauf hinzuweisen, dass ein inniger Zusammenhang in den Beziehungen beider Functionen zum Grosshirn, ebenso, wie bei ihrer Bethätigung, besteht.

Schliesslich noch wenige Worte über die allgemeinen Störungen. Goltz [1]) beobachtete schon früher eine Charakteränderung an Thieren mit bedeutendem Grosshirndefect. So wurde auch im Fall VIII das bis dahin sehr zutrauliche Thier nach Anbringung des Herdes leicht reizbar und bissig. Diese Erscheinung verlor sich nach Exstirpation des Herdes. In anderen Fällen handelte es sich um Störungen, welche allgemein als Folgen gesteigerten Hirndrucks angesehen werden: Schlafsucht, Bewegungslosigkeit, Gleichgültigkeit gegen Reize von aussen her, schliesslich Coma.

Die Besprechung der Resultate von Nachoperationen verschieben wir bis zum Schluss.

II. Herde im Hinterhauptslappen.

Vers. XII. Am 20. October. Injection mehrerer kleiner Portionen von Agar mit Tuberkelbacillen links in die Gegend der Sehsphäre Munk's. Keine Störung bis am 16. November: Fast continuirlich sich folgende klonische Zuckungen der ganzen Körpermusculatur, in unregelmässiger Folge. Pupillen- und Corneareflexe erhalten. Rechts Facialisschwäche. Sehprüfung, die früher absolut normalen Befund ergab, nicht mehr möglich. — Wird getödtet. — Zwei Herde im stark vergrösserten linken Hinterhauptslappen, die ziemlich genau der von Munk mit A_1 bezeichneten Stelle entsprechen (s. Fig. 5a und b: Munk's Gegend A heller, A_1 [2]) dunkler schraffirt auf der rechten Seite eingezeichnet). Auf dem Durchschnitt (Fig. 5b) der laterale Herd wesentlich im Marklager und der Rinde des Gyr. suprasylvian. post., ist unscharf begrenzt, nur lateral von einem

1) Ueber die Verrichtungen des Grosshirns. Gesamm. Abhandl. Bonn 1881.

2) Nach Munk, H., Ueber die Functionen der Grosshirnrinde. Berlin 1890. Figur 1.

schmalen hellrothen Streifen (frische Hämorrhagie) umsäumt; eine weitere stecknadelkopfgrosse Hämorrhagie mitten auf seiner Oberfläche. Rindensubstanz hier ganz unkenntlich. Der mediale Tumor liegt wesentlich im

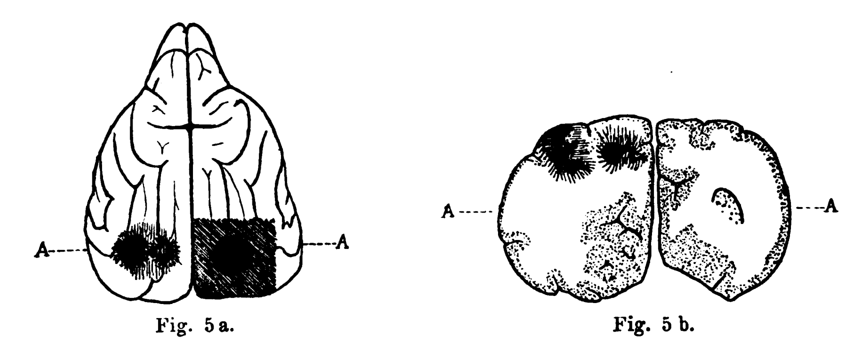


Fig. 5 a. Fig. 5 b.

Centr. semiovale, reicht an die Rinde des Sulc. lat., median bis an die des Gyr. suprasplen. und Sulc. postspleniat. An seiner medialen Seite ein ähnlicher feiner hämorrhagischer Streifen. Sonst die Herde von grau- bis grüngelblicher Farbe und derber Consistenz.

Vers. XIII. Am 19. November 1891 in den linken Hinterhauptslappen oberflächlich mehrere kleine Injectionen von Agar mit Tuberkelbacillen. Am folgenden Tage beim Füttern deutliche Vernachlässigung der rechten Gesichtsfeldhälfte, ohne weitere Störungen. Am 21. November diese Anomalie verschwunden.

24. November. Sehr typische Hemianopsie rechts. Der Hund schnappt beim Schwingen des Fleischpendels nach links erst dann danach, wenn es ins linke Gesichtsfeld kommt. Hemianosmie scheint nicht zu bestehen.

Tritt mit den rechten Pfoten leicht ins Leere, kommt in Gefahr zu fallen, corrigirt aber meist rechtzeitig den Fehler. Leichte Abstumpfung der Hautsensibilität, leichte Schwäche der Extremitäten rechts.

26. November. Seit gestern entschieden krank, reagirt auf Anblasen wenig. Fröstelt, frisst wenig. Auf Anrufen folgt er, geht ohne deutliche Lähmungserscheinungen. Heute klonische Krämpfe im Facialis mit Speichelkauen. Tonische Starre der Extremitäten. Weite starre Pupillen. Hemianopsie noch sehr deutlich, über den Geruch nichts Sicheres zu ermitteln. — Abends bei gleichem Status getödtet.

In der rechten Lunge eine ausgedehnte hämorrhagische Partie, keine Knötchen. Uebrige Organe frei. In der linken Grosshirnhemisphäre der Hinterhauptslappen stark vergrössert, in den Sulcis graues Exsudat um die Gefässe. Hirnsubstanz hier weicher als rechts. Kleiner käsiger Herd am Uebergang zwischen Sulc. suprasylvian. posticus und med., dicht unter der Oberfläche gelegen, betrifft noch Marklager und Rinde der benachbarten Partien vom Gyr. suprasylv. und ectosylv. post. (vgl. Fig. 6 a, b, c.).

Vers. XIV. 5. Januar 1892. Nach Eröffnung der Dura möglichst nur in die Rinde des linken Hinterhauptslappens Agar mit Tuberkelbacillen injicirt.

8. Februar. Bisher keine Störung. Heute ist der Hund krank, will nicht recht fressen, heult oft ohne Grund, geht mit steifem Rücken. —

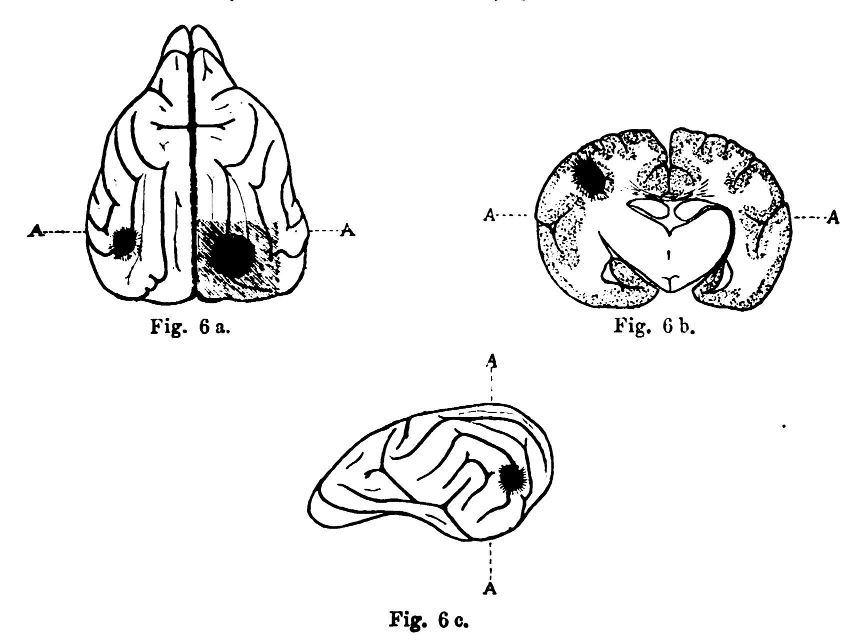


Fig. 6 a. Fig. 6 b.

Fig. 6 c.

Wunde eitert noch etwas. — Keine Störungen der Motilität oder Hautsensibilität nachzuweisen, aber deutliche Hemianopsie: beachtet Fleisch nur von links her. Pupillen gleich weit, reagiren gut auf Licht.

15. Februar. Das Allgemeinbefinden seit dem 9. wieder vortrefflich. Keine Störung der Motilität oder der Hautsensibilität nachweisbar; auch beim Fressen benutzt er beide Vorderpfoten. Hemianopsie für das rechte Gesichtsfeld bleibt aber deutlich und lässt sich stets elegant demonstriren.

Heute wird in Aethernarkose der rechte Hinterhauptslappen exstirpirt. Hirnmasse quillt bei Eröffnung der Dura stark vor. — Versucht gleich nach der Operation zu gehen, Hinterbeine aber schwach. Ueber die Sehfähigkeit ist noch nichts zu constatiren.

16. Februar. Hört zweifellos, steht aber auf Anruf nicht auf. In die Höhe gehoben, setzt er die rechten Extremitäten ordentlich auf, lässt sich aber dann wieder auf die linke Seite fallen. Hautsensibilität links stumpfer als rechts. Nimmt spontan keine Nahrung. Wird ein Fleischstück in den Mund gebracht, so würgt er es wieder hervor, schluckt dann aber, bekommt so etwas Fleisch und Milch hinunter. — Sehen noch uncontrolirbar.

18. Februar. Steht auf, geht in Kreisen rechts herum umher, knickt aber mit den linken Pfoten ein. Bei Anblasen des linken Ohrs Reflex, rechts wendet er den Kopf weg, das Gesicht dem Reize zu. Leckt die nassgewordene rechte Vorderpfote. Fressen wie bisher, leckt nur einmal rechts etwas vor der Nase ausgegossene Milch auf.

19. Februar. Frisst spontan aus der Schüssel, geführt durch Tasten der rechten Pfote. Sonst gleicher Zustand.

27. Februar. Hautwunde geschlossen. Geht ziemlich geradlinig mit geringer Neigung nach rechts, nur geführt durch den energisch benutzten Geruchssinn, mit der Nase am Boden schnuppernd. Riecht wohl nur mit der rechten Nase; findet Fressnapf und vorgehaltene Fleischstücke nur von rechts her. Keine motorische Störung nachweisbar: benagt Knochen unter Benutzung beider Vorderpfoten sehr sorgfältig. Bei Anblasen des rechten Ohres: Abwehrbewegung, der rechten Pfote: Hinwenden des Kopfes. Links nur am Ohre Reflex. — Vom Tischrand springt er nicht herab, tastet ihn ab, rechts entschieden etwas besser als links.

Pupillenreaction beiderseits gleich und lebhaft; hört sehr gut, folgt aber nur dem Geruch.

Hier endet die Krankengeschichte, über die weiteren Schicksale des Thieres nichts bekannt.

Bemerkenswerth erscheint vor Allem die Thatsache, dass sich bei XII durch fast 4 Wocheu ein grosser entzündlicher Herd in dem Theil des Hinterhauptslappens entwickelte, den Munk mit A bezeichnet und Rindenfeld des Auges benennt, ohne dass irgend eine Störung auftrat. Speciell war die ganze Gegend A_1 zerstört, und man hätte, wenn Munk's Angaben richtig sind, eine deutliche Sehstörung sicher wahrnehmen müssen. Erschien doch auch die übrige Region A keineswegs in normalem Zustande. — Am letzten Tage war freilich die Sehprüfung an diesem Hunde nicht mehr möglich: aber was an diesem Tage die rapide Verschlimmerung zur Folge hatte, waren offenbar die nur kleinen Blutungen, die zu der relativ grossen Zerstörung von Seiten des eigentlichen Tuberkels nur ein Minimum hinzugefügt haben können. Es lässt sich also nicht annehmen, dass deren Auftreten wesentliche neue Herdsymptome hervorgerufen hätte.

Es ist nicht unwichtig, dass gleich typische Hemianopsie wie nach totaler Entfernung der „Sehsphäre“ auch von dem kleinen Herde des Falles XIII ausgelöst wurde, während sie der viel grössere und „richtiger localisirte“ bei XII nicht verursachte.

Bei Fall XIV liess sich nachweisen, dass der gesunde Hinterhauptslappen zu den Wahrnehmungen in der ihm contralateralen Gesichtsfeldhälfte in Beziehung stand: nach seiner Exstirpation trat totale Blindheit auf. Freilich muss man als möglich zugeben, dass bei längerer Beobachtung — wir haben nur über 12 Tage Angaben — noch eine Aenderung hervorgetreten wäre.

Bei Fall XIV traten nun noch Lähmungserscheinungen, allerdings nur sehr geringen Grades, auf, ohne dass die motorische Region irgend eine Schädigung erfahren hätte. Dieselben Veränderungen der Reaction auf sensible Reize kamen vor, und auch Krämpfe. Die letzteren

haben jedoch hier nicht so ausgesprochen die Neigung, die contralaterale Körperhälfte zu bevorzugen, und auch nicht so ausgesprochen epileptiformen Charakter wie bei der vorigen Gruppe.

Die Sehstörung in Form der Hemianopsie für die contralaterale Gesichtsfeldhälfte scheint demnach beim Hunde die typische, aber weder die unbedingt erforderliche, noch die einzig mögliche Folge eines Herdes in der „Sehsphäre" zu sein.

Anhangsweise seien noch zwei Versuche an tieferen Hirntheilen erwähnt.

Vers. XV. 10. November. Tuberkelbacillen mit Agar in den Hirnstamm links injicirt; beabsichtigt war, die Gegend der inneren Kapsel zu treffen. Reagirte auf Anblasen der Pfoten schon früher nicht.

Am 2. December (vorher gar keine Störungen) weniger munter, sonst nichts nachweisbar.

3. December. Bricht beim Umhergehen im Zimmer plötzlich mit den rechten Pfoten zusammen, bekommt klonische Zuckungen, zuerst im rechten, dann im linken Facialis, dann in beiden Extremitäten; rechts stärker, vielleicht auch früher. Pupillen weit, reactionslos. Nach einigen Secunden steht das Thier wieder auf, zeigt jetzt deutliche Parese der rechten Extremitäten. Neigung, links herum zu gehen. Reagirt und folgt auf Anrufen gut. Keine Sehstörung, keine Abstumpfung der Sensibilität an den Pfoten bei Beträufeln mit Wasser nachweisbar.

Nachmittags mehrere ähnliche Anfälle. Rechtsseitige Parese sehr deutlich, aber keine Sensibilitätsstörung nachweisbar.

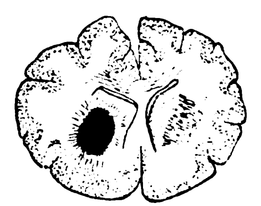


Fig. 7 a.

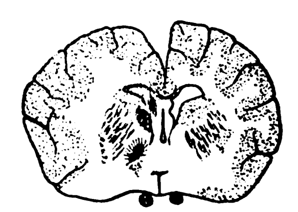


Fig. 7 b.

Wird getödtet. Tuberkel im vorderen Theil der inneren Kapsel und im Corp. striatum (s. Fig. 7 a, Frontalschnitt, der etwa durch das vordere Ende des Sulc. suprasylv. ant. geht, Fig. 7 b desgleichen durch das vordere Ende des Sulc. ectosylv. ant.).

Vers. XVI. Injection von Agar mit Tuberkelbacillen in die Medulla oblong. durch Einstich dicht am Occipitalrande (3. November). Am 23. November beginnen die Störungen: Nackenstarre, Steifheit der ganzen Wirbelsäule, Schleifen mit der linken Vorderpfote. Keine Herabsetzung, eher Steigerung der Hautsensibilität, keine Störung des Gesichts oder Geruchs. Die Erscheinungen der Nackenstarre, der Lähmung der linken Vorderpfote nehmen zu; Fressen wegen Steifheit der Wirbelsäule erschwert, auch Kaubewegungen schwierig, sonst aber ungestört. Facialis zeigt keine

Anomalien. Kein Eiweiss oder Zucker im Urin. So dauert der Zustand bis zur Tödtung am 28. November.

Bei der Autopsie ausgedehnte Meningitis mit reichlichen Tuberkeln. Am caudalen Rande der Brücke, dicht neben der Medianlinie, ein kleines Knötchen in der Hirnsubstanz; dicht unterhalb der Pyramidenkreuzung, am caudalen Ende des Hypoglossusgebietes, flache Vorwölbung, bedingt durch einen Tuberkel in der Substanz der Oblongata, ohne deutliche Lagerung auf einer Seite. — Unter der Leberserosa, an der Nierenoberfläche einige miliare Knötchen. In der Lunge nichts Besonderes.

Während Nr. XV. deutlich zeigt, dass ein wesentlich auf die innere Kapsel, und speciell auf ihren vorderen Schenkel, begrenzter Herd eine typische motorische Lähmung, ohne Sensibilitätsstörung, aber mit charakteristischen Krampfanfällen hervorrufen kann, ist der Fall XVI durch die complicirende Meningitis weniger brauchbar. Letztere zeigt hier beim Hunde ganz ähnliche Symptome, wie beim Menschen; von Herderscheinungen liess sich aber nur die motorische Lähmung einer Vorderpfote feststellen. Da eine genauere Untersuchung des Präparates nicht mehr möglich war, so lässt sich auch mit dieser Erscheinung nicht viel anfangen.

Eine ganze Reihe von Versuchen, die zum Theil durch zu raschen Ablauf der Erscheinungen, zum Theil durch complicirende diffuse Encephalitis unbrauchbar wurden, und die sämmtlich mit Einimpfung der „Nomabacillen" angestellt waren, übergehen wir. — Versuchen wir, aus der unvollkommen gebliebenen Versuchsreihe ein Facit zu ziehen!

Ein Unterschied zwischen den Symptomen der Herde im Stirnhirn und denen der Herde im Hinterhauptslappen ist zweifellos. Bei denen der ersten Gruppe traten die motorischen Störungen und die der Hautsensibilität in den Vordergrund; diese bezogen sich meistens auf die contralateralen Extremitäten vorwiegend oder ausschliesslich. Die motorischen Störungen bestehen in Krämpfen, Schwäche und Coordinationsanomalien in wechselnden Combinationen; die sensiblen in einfacher Abstumpfung der Hautempfindung, oder in unvollkommener „seelischer Verarbeitung" derselben. Seltener ist das Auftreten von Blindheit für die contralaterale Gesichtsfeldhälfte.

Herde der zweiten Gruppe können auch bei beträchtlicher Grösse bis auf die terminalen Störungen symptomlos verlaufen, im Uebrigen gilt für sie in Bezug auf Constanz und Vorwiegen der einen und anderen Störungen gerade das Umgekehrte wie für die erste Gruppe.

Für die Deutung dieser Störungen sind die ausgeführten nachträglichen Exstirpationen der Herde von höchster Bedeutung. Wir konnten diese leider nicht in so zahlreichen Versuchen ausführen, wie es unsere ursprüngliche Absicht war.

Schon die einfache breite Eröffnung des Schädeldachs führt zu therapeutischen Erfolgen (VII): es blieben schliesslich nur minimale Störungen übrig. Auch in den Fällen, wo die ganze motorische Zone (IX) oder ihr grösster Theil (VIII) entfernt wurde, trat eine Heilung ein, doch blieben in beiden Fällen noch ganz leichte Störungen übrig, bei IX kam es ausserdem während des Heilungsverlaufes noch zu einer vorübergehenden Verschlimmerung des Zustandes, die wohl durch secundäre Erweichungsprocesse am Hirnstumpf (bei der Autopsie noch nachweisbar) bedingt war. Die restirenden Störungen sind einigermaassen denen ähnlich, welche beim Menschen nach Exstirpation der motorischen Rindenfelder gelegentlich beobachtet wurden, nachdem im Allgemeinen die Restitutio ad integrum erfolgt war.

Halten wir damit zusammen, dass auch die Störungen, welche die Herde selbst hervorriefen, ganz ähnlich denen waren, welche gleichartige Erkrankungen beim Menschen nach sich ziehen, so wird gewiss die Ansicht an Wahrscheinlichkait gewinnen, welche Goltz u. A., bes. auch Schrader, geäussert haben: „die Grosshirnlähmung stellt sich dar als eine Hemmungswirkung auf die motorischen Centren des Rückenmarks“.[1]) Einen einfachen Ausfall von Innervationen kann ja diese Lähmung, bezw. Parese, nicht darstellen, sonst müsste die nachträgliche Exstirpation der erkrankten Partie sie eher verschlimmern als bessern; somit bleibt für uns keine andere Erklärungsmöglichkeit als die, dass durch die Exstirpation eine von dem krankhaften Process ausgehende active Störung, eine Hemmung, beseitigt wurde.

Freilich werden unsere Versuche noch nicht als einwandsfrei bezeichnet werden dürfen: wir haben bei sehr geringen Störungen operirt, um bessere Chancen für die Heilung zu gewinnen. Spätere Versuche werden vielleicht günstiger ausfallen, und ein Fall mit gutem Erfolge wiegt viele mit schlechtem auf.

Die Beweisführung für den zweiten Theil von Schrader's Satz: „die Bahn dieses hemmenden Einflusses dürfte der Pyramidenstrang sein“, konnte erst begonnen werden. Versuch XV u. XVI sollten dem dienen; eine grosse Zahl weiterer wäre aber noch nöthig.

Erwähnt mag aber noch werden, dass z. B. Fall IX mit seinen am Schluss minimalen Störungen eine vollkommen deutliche graue Degeneration des gekreuzten Pyramidenstranges aufwies. Diese trat gelegentlich sehr früh ein (bei IV nach 34 Tagen),

---

1) Schrader, l. c. S. 62.

eine Erscheinung, die noch der pathologisch-anatomischen Klarstellung bedarf. Schrader vermuthete, dass es sich hier um Fortleitung eines activen Processes in dieser Bahn handle. Vielleicht findet sich in einer späteren Mittheilung Gelegenheit zu weiteren Aufschlüssen über diesen Gegenstand.

Zum Schluss sei noch bemerkt, dass die mikroskopisch untersuchten Herde sich in der That als typische Tuberkel erwiesen. In den meisten wurden Tuberkelbacillen, in einem Falle (III) durch Impfung auf ein Kaninchenauge, in den übrigen mikroskopisch nachgewiesen, zuweilen in enormer Zahl.

Versuche, wie die vorigen, dürften namentlich für unsere Grosshirnchirurgie nicht ohne Bedeutung sein. Speciell werden die Heilungsvorgänge dabei Berücksichtigung verdienen (vgl. z. B. Fall VII).

XVIII.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Ausscheidung und Resorption des Kalkes.

Von

Dr. J. G. Rey,

früherem Assistenten der med. Poliklinik in Heidelberg.

Die Untersuchungen, welche von Rüdel[1]) über die Resorption und Ausscheidung des Kalkes ausgeführt worden sind, hatten denselben unter Anderem zu dem Resultate geführt, dass beim Hund nach subcutaner Injection von Kalk nur ein kleiner Theil (12 bis 13 Proc.) im Harn erscheint, während die Hauptmenge auf anderen Wegen, wahrscheinlich durch den Darm, den Organismus wieder verlässt. Diese Studien fortzusetzen und insbesondere die Frage nach der Grösse und dem Ort der Ausscheidung des Kalkes in den Darm zu beantworten, habe ich auf Vorschlag von Herrn Prof. v. Schroeder gern unternommen.

Der Versuchsplan war folgender. Es musste bei hungernden Hunden der Darm zuerst durch Abführmittel nach Möglichkeit entleert, dann Kalk subcutan oder intravenös dem Thiere beigebracht und nach Verlauf einiger Stunden oder Tage die in einzelnen Theilen des Darmes befindliche Kalkmenge bestimmt werden. Weiter war dann eine Isolirung einzelner Darmtheile, sei es durch Abbindung oder Anlegung von Fisteln, zu versuchen, mit Bestimmung der in diese Abschnitte nach subcutaner oder intravenöser Injection gelangten Kalkmenge.

Die Versuchsthiere, meist mittelgrosse, kräftige Hunde, erhielten gleich nach dem Einkauf ein energisch wirkendes Abführmittel, um Reste früherer Nahrung aus dem Darm zu entfernen. Dann wurden sie mehrere Tage gleichmässig mit Fleisch gefüttert. Nach etwa 4—6 Tagen begann die eigentliche Vorbereitung zum Hungerversuch

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 79.



damit, dass der Darm durch Abführmittel völlig entleert wurde. Es geschah dieses durch Eingabe von 30 g Ricinusöl, dem je nach dem Gewicht des Thieres 3—5 Tropfen Crotonöl zugesetzt waren, worauf am zweiten Tage nochmals 30 g Ricinusöl mit 2—3 Tropfen Crotonöl gegeben wurden. Durch ein derartiges Verfahren gelingt es in der That, den Darm seines ganzen von aussen stammenden Inhaltes zu entleeren, wie aus Vorversuchen hervorging. Die Berechnung der Hungertage beginnt natürlich erst nach dem wieder eingetretenen Stillstand der durch die Abführmittel beschleunigten Peristaltik, also mit dem Beginn des dritten Versuchstages als ersten Hungertag.

Die Thiere wurden von diesem 3. Versuchstag ab in einem grossen Blechkäfig mit geneigtem Boden gehalten. Bei einigen derselben wurde der Harn täglich aufgefangen und die letzte zum jeweiligen Versuchstage gehörige Harnmenge der Blase durch den Katheter entnommen.

Als Trinkwasser erhielten die Thiere, um jegliche Kalkzufuhr auszuschliessen, nur destillirtes Wasser mit etwas Kochsalz oder Rohrzucker. Am Ende des 1., 2. u. s. w. Hungertages wurden die Thiere durch Verbluten getödtet. Der Darm wurde sofort in situ durch Doppelligaturen in drei Abschnitte getrennt: Magen, Dünndarm (Duodenum mit Dünndarm) und Dickdarm. Die abgetrennten Darmstücke wurden aussen mit Wasser abgespült und dann nach Eröffnung der einen Ligatur zwischen den Fingern ausgedrückt. Der nach dem Ausdrücken zurückbleibende, der Schleimhaut anhaftende Rest des Inhaltes wurde durch Aufschneiden des Darmstückes der Länge nach, mehrmaliges Abspülen mit destillirtem Wasser und leichtes Abreiben mit dem Finger gewonnen.

Der auf diese Weise aus den einzelnen Darmabschnitten gewonnene Inhalt wurde in Platinschalen auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht, bei 110° im Trockenschrank bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, verascht und mit Salzsäure ausgezogen. In der Regel ging die ganze Asche in Lösung; irgend bemerkenswerthe Rückstände, z. B. Sand, fand ich so gut wie niemals.

In dem salzsauren Auszug wurde die Phosphorsäure in üblicher Weise mit Eisen entfernt, der Kalk mit oxalsaurem Ammon gefällt, nach Glühen in schwefelsauren Kalk übergeführt und als Oxyd in Rechnung gebracht. Im Harn wurde der Kalk in essigsaurer Lösung als oxalsaures Salz gefällt, als Sulfat gewogen und als Oxyd in Rechnung gebracht.

Durch Vorversuche habe ich mich überzeugt, dass man bei Einhaltung des eben angegebenen Verfahrens der Verabreichung von Ab-

führmitteln in der That bei der am 1. oder 2. Tage später erfolgten Tödtung des Thieres den Darm leer findet, selbst dann, wenn absichtlich vor Beginn des Versuches knochenhaltiges Fleisch und Brod als Nahrung verabreicht worden waren. Man findet im Darm nur etwas Galle und sonstige Secrete. Die Schleimhaut selbst war blass, was beweist, dass sie gar nicht oder nur ganz vorübergehend gereizt worden war.

Nachdem festgestellt worden war, dass völlige Leerheit des Darmes in obiger Weise leicht zu erzielen war, musste weiter ermittelt werden, wie viel ein hungernder Hund pro Kilo und Tag Kalk in den Darmkanal ausscheidet, nachdem ihm in genannter Art der Darm mit Sicherheit entleert worden war.

Diese Frage sollten die nächsten Versuche entscheiden.

Versuch 1.

Hund von 11 Kilo Körpergewicht. Es wird Leerheit des Darmkanals in oben erörterter Weise bewirkt. Darauf 4 Hungertage.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz
Magen	0,0056	0,4696	1,19
Dünndarm	0,0085	4,5230	0,19
Dickdarm	0,1236	3,7980	3,25

Magnesia fand sich nur spurweise im Dünndarm, im Dickdarm war sie nicht vorhanden, ebensowenig im Magen.

Da der Hund 11 Kilo wog und 4 Tage gehungert hatte, so waren ausgeschieden worden:

pro Kilo und Tag im Gesammtdarm = 0,0031 CaO
" " " " " Dickdarm = 0,0028 "

Versuch 2.

Hund von 5050 g Körpergewicht. Es wird Leerheit des Darmkanals bewirkt. Darauf 5 Hungertage.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz
Magen	0,0017	0,425	0,40
Dünndarm	0,0092	6,210	0,15
Dickdarm	0,0978	5,813	1,69

Da der Hund 5 Tage gehungert hatte, so waren gefunden worden:

pro Kilo und Tag im Gesammtdarm = 0,0041 CaO
" " " " " Dickdarm = 0,0036 "

Versuch 3.

Hund von 9,8 Kilo Körpergewicht. Es wird Leerheit des Darmkanals hervorgerufen. Darauf 4 Hungertage.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz
Magen	0,0048	0,706	0,68
Dünndarm	0,0227	6,400	0,36
Dickdarm	0,1261	9,600	1,31

Da der Hund 4 Tage gehungert hatte, so ergab sich:
pro Kilo und Tag im Gesammtdarm = **0,0038 CaO**
= = = = = Dickdarm = **0,0032** =

Aus diesen drei übereinstimmenden Versuchen ergiebt sich, dass im Darmkanal des hungernden Hundes die bei weitem grösste Kalkmenge im Dickdarm angetroffen wird, denn es fanden sich

	im Gesammtdarm	davon im Dickdarm
pro Kilo und Tag in Versuch 1	0,0031 CaO	0,0028 CaO
= = = = = = 2	0,0041 =	0,0036 =
= = = = = = 3	0,0038 =	0,0032 =
im Mittel	**0,0037 CaO**	**0,0032 CaO**

Die Menge des in den Darmkanal eines hungernden Hundes ausgeschiedenen Kalkes können wir demnach pro Kilo und Tag auf rund 0,004 CaO angeben. Wenn wir die Gesammtmenge des im Darmkanal gefundenen Kalkes = 100 setzen, so stellt die im Dickdarm befindliche Menge etwa 87 Proc. derselben dar. Da wir über die Schnelligkeit, mit welcher der Darminhalt sich in den einzelnen Abschnitten des Darmkanals vorwärts bewegt, keine genügende Einsicht besitzen, so konnte aus obigen Versuchen natürlich nicht der Schluss gezogen werden, dass die Hauptmenge des Kalkes erst im Dickdarm zur Ausscheidung kommt, es wurde uns aber doch wahrscheinlich, dass entgegen der üblichen Anschauung dem Dickdarm bei der Kalkausscheidung eine wichtige Rolle zukommt.

Versuche mit subcutaner und intravenöser Injection von Kalk.

Nachdem die Grösse der Kalkausscheidung beim hungernden Hunde festgestellt worden war, unternahm ich subcutane und intravenöse Einführungen von bekannten Kalkmengen, um über die Grösse, die Schnelligkeit und, wenn möglich, auch über den Ort der Kalkausscheidung im Darm ein Urtheil zu gewinnen. Zu den Versuchen benutzte ich eine Lösung von essigsaurem Kalk, welche vor der Injection durch etwas kohlensaures Natron schwach alkalisch gemacht worden war.

Versuch 4.

Hund von 5,2 Kilo Körpergewicht. An 2 Tagen in angegebener Weise Abführmittel verabreicht, zuletzt dünne wässrige Stühle. Am 3. Tage wurde das Thier ruhig im Käfig gelassen; dann am 4. Tag 0,82 CaO subcutan injicirt, am Ende des 5. Tages durch Verbluten getödtet.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0057	0,909	1,50	0,82 CaO subcutan 3 Hungertage.
Dünndarm	0,0072	2,644	0,66	
Dickdarm	0,1741	3,195	13,23	

Es wurden gefunden im Dickdarm = 0,1741 CaO
Nach der Norm erwartet = 0,0499 "
Ueberschuss = **0,1242 CaO**

Dieser Ueberschuss von 0,1242 CaO entspricht = **15,14 Proc.** der injicirten Menge.

Steigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die Norm = **1 : 3,48.**

Versuch 5.

Hündin von 6,3 Kilo Körpergewicht. An 2 Tagen starke Abführung, am 3. Ruhe. Am 4. und 5. Tage Subcutaninjection von je 0,8 CaO, am 8. (nach 6 Hungertagen) durch Verbluten getödtet.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0052	0,295	1,79	1,60 CaO subcutan 6 Hungertage.
Dünndarm	0,0289	4,840	0,59	
Dickdarm	0,5370	3,150	17,02	

Es wurden gefunden im Dickdarm = 0,5370 CaO
Nach der Norm erwartet = 0,1142 "
Ueberschuss = **0,4228 CaO**

Dieser Ueberschuss beträgt von der injicirten Menge = **26,14 Proc.**
Steigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die Norm = **1 : 4,70.**

Versuch 6.

Hund von 13,0 Kilo Körpergewicht. An 2 Tagen starke Abführung. Am 3. Tage Subcutaninjection von 1,2 CaO. Am Ende des 6. Tages durch Verbluten getödtet. Anzahl der Hungertage 3.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0082	0,354	0,23	1,2 CaO subcutan 4 Hungertage.
Dünndarm	0,0493	4,120	0,98	
Dickdarm	0,8072	5,030	20,20	

Es wurden gefunden im Dickdarm = 0,8072 CaO
Erwartet nach der Norm = 0,1664 "
Ueberschuss = **0,6408 CaO**
Dieser Ueberschuss von 0,6408 CaO beträgt
von der injicirten Menge = **53,40 Proc.**
Steigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die
Norm = **1 : 5,0.**

Um zu sehen, wo der Kalk, welcher doch erst allmählich sich ausscheidet, abgelagert wird, wurden Milz, Leber, Nieren und Darmtheile verascht und darin der Kalk bestimmt. In Leber und Milz fand sich keine irgend erhebliche Kalkmenge. In den Darmwänden des Ileum wie des Colon waren fast gleiche Mengen enthalten — in ersteren 0,022 Proc., in letzteren 0,026 Proc. CaO. Im Blut dagegen fand sich eine wesentliche Vermehrung des Kalkgehaltes, nämlich 0,020 Proc., während normales Hundeblut nur etwa 0,01 Proc. CaO enthält.

Versuch 7.

Hund von 6 Kilo Körpergewicht. An 2 Tagen nach einander starke Abführung. Am 3. Tage wurden 0,2 CaO als essigsaures Salz in einprocentiger schwach alkalischer Lösung sehr langsam in die Vena saphena injicirt. Da Kalk sehr stark auf Herz und Respiration einwirkt, so muss die Einführung sehr behutsam mit Unterbrechungen ausgeführt werden. Am 4. Tage wurden dem Thiere in gleicher Weise 0,3 CaO injicirt, so dass die intravenös eingeführte Kalkmenge im Ganzen 0,5 CaO betrug. Am 5. Tage wird das Thier durch Verbluten getödtet.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0063	0,610	1,32	0,5 CaO intravenös 3 Hungertage.
Dünndarm	0,0152	5,470	0,28	
Dickdarm	0,1605	7,570	2,91	

Es wurden gefunden im Dickdarm = 0,1605 CaO
Erwartet nach der Norm = 0,0576 "
Ueberschuss = **0,1029 CaO**
Dieser Ueberschuss von 0,1029 CaO beträgt
von der injicirten Menge = **20,58 Proc.**
Steigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die
Norm = **1 : 2,79**

Versuch 8.

Hund von 5 Kilo Körpergewicht. An 2 Tagen nach einander starke Abführung; am 3. Tage Ruhe. Am 4. Tage Injection von 0,35 CaO als essigsaures Salz in einprocentiger schwach alkalischer Lösung in die rechte Vena saphena, am 5. 0,34 CaO in die linke Saphena. Am 7. Tage wird das Thier durch Verbluten getödtet.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0027	0,212	1,27	0,69 CaO intravenös 5 Hungertage.
Dünndarm	0,0071	5,150	0,13	
Dickdarm	0,2152	8,116	2,65	

Es wurden gefunden im Dickdarm = 0,2152 CaO
Erwartet nach der Norm = 0,0800 „
Ueberschuss = **0,1352 CaO**

Dieser Ueberschuss von 0,1352 CaO beträgt **19,59 Proc.** der injicirten Menge.

Rteigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die Norm = **1 : 2,69.**

Am letzten Hungertage vor der Kalkinjection hatte das Thier im Harn ausgeschieden = 0,0036 CaO. Ausscheidung nach der Injection bis zum Tode = 0,0195 CaO. Nehmen wir die Zahl 0,0036 als Normalzahl, so beträgt die Mehrausscheidung von CaO in den Harn nach der Injection nur 0,0088 CaO, was etwa 1,3 Proc. der injicirten Kalkmenge beträgt. Diese Zahl ist wahrscheinlich etwas zu klein, weil es sich um einen Hungerversuch mit rasch fallender Kalkausscheidung handelt.

Da die Gesammtausscheidung von Kalk in den Darm 0,2250, die in den Harn 0,0231 beträgt, so ist das Verhältniss der Ausscheidung des Kalkes durch den Darm zu derjenigen durch die Niere etwa wie 10 : 1.

Versuch 9.

Hund von 6,5 Kilo Körpergewicht. An 2 Tagen nach einander starke Abführung, am 3. intravenöse Injection von 0,67 CaO, am 4. eine ebensolche von 0,70 CaO. Am 8. Tage durch Verbluten getödtet.

Summe des injicirten Kalkes = 1,37.

Es waren enthalten im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0031	0,286	1,20	1,37 CaO intravenös 5 Hungertage.
Dünndarm	0,0385	7,890	0,40	
Dickdarm	0,6187	8,720	7,01	

Es wurden gefunden im Dickdarm = 0,6187 CaO
Erwartet nach der Norm = 0,1248 „
Ueberschuss = **0,4939 CaO**

Der Ueberschuss von 0,4939 CaO beträgt **36,05 Proc.** der injicirten Menge.

Steigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die Norm = **1 : 4,93.**

Es wurden nach der Kalkinjection bis zum Tode (5 Tage) in den Harn ausgeschieden im Ganzen 0,0948 CaO. Da die Gesammtausscheidung an Kalk in den Darm während derselben Zeit 0,6604 CaO beträgt, so stellt sich das Verhältniss des durch den Darm zu dem durch die Nieren ausgeschiedenen Kalkes wie 12,8 : 1.

Die bemerkenswerthesten der gewonnenen Resultate sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Kalkmenge des Dickdarms.

Nummer des Versuches	CaO in g im Dickdarm	Steigerung gegen die Norm	Gefunden in Proc. d. injicirten CaO	Getödtet nach der Injection nach	Bemerkungen
4	0,1741	1 : 3,48	15,14	2 Tagen	Subcutane Injection.
5	0,5370	1 : 4,70	26,14	4 =	= =
6	0,8072	1 : 5,0	53,40	3 =	= =
7	0,1605	1 : 2,79	20,58	2 =	Intravenöse Injection.
8	0,2152	1 : 2,69	19,59	3 =	= =
9	0,6187	1 : 4,93	36,05	5 =	= =

Aus den obigen Versuchen ergiebt sich, dass die Ausscheidung des Kalkes in den Darm bei subcutaner oder intravenöser Injection etwa 20—30 Proc. der injicirten Menge beträgt.

Durch die Nieren treten nur sehr geringe Mengen aus; etwa 1—2 Proc. der eingeführten Kalkquantität.

Die Ausscheidung des Kalkes in den Darm findet sehr langsam statt. Die Gleichmässigkeit derselben in den einzelnen Versuchen tritt am besten hervor, wenn wir die in den Darm ausgeschiedenen Kalkmengen pro Kilo und Tag angeben. Es wurden so ausgeschieden pro Kilo und Tag

in Versuch 4 — 0,0121 CaO,
= = 5 — 0,0167 =
= = 6 — 0,0164 =

Es ist bemerkenswerth, dass in keinem Falle eine stärkere Zunahme des Kalkes im Dünndarm beobachtet wurde, weder absolut noch procentisch. Dies kann darin seinen Grund haben, dass entweder der immer niedrigeren Kalkgehalt besitzende Dünndarminhalt erst im Dickdarm eingedickt und so der Kalk gegen die zum Theil dort resorbirte organische Substanz angereichert wird, oder es findet entgegen den üblichen Vorstellungen in der That in den Dickdarm eine Ausscheidung von Kalk statt, wie ja andere Ausscheidungen in diesen Darmabschnitt zahlreich bekannt sind.

Die Frage, ob die grossen im Dickdarm gefundenen Kalkmengen aus dem Dünndarm hinuntergewandert oder dort ausgeschieden waren, suchte ich durch Versuche zu entscheiden, in welchen ich bei Hunden mit völlig entleertem Darm eine Ligatur am unteren Ende des Dünndarms anlegte und darauf eine subcutane Injection von Kalk gleich folgen liess. Leider leben so operirte Hunde nur 1—2 Tage, doch sind trotzdem die erhaltenen Resultate entscheidend.

Versuch 10.

Hündin von 6,3 Kilo Körpergewicht. Nachdem das Thier in angegebener Weise durch Abführung für den Versuch vorbereitet war, wurde noch zur grösseren Sicherheit nach dem Abführen der Dickdarm durch weit in denselben eingeführte Schlundsonde ausgespült. Als Ausspülflüssigkeit wurde eine halbprocentige Zuckerlösung benutzt. Nach Beendigung der unter aseptischen Cautelen ausgeführten Operation lief das Thier verhältnissmässig munter im Zimmer umher. Es werden ihm 2,0 CaO subcutan injicirt. Tod nach 36 Stunden.

Es wurden gefunden im Dickdarm — 0,4658 CaO
Erwartet nach der Norm — 0,0202 =
Ueberschuss — **0,4456 CaO**

Dieser Ueberschuss von 0,4456 CaO stellt von der injicirten Menge = **22,29 Proc.** dar.

Steigerung des Kalkes im Dickdarm = **1 : 23,06.**

Die Bestimmung des Kalkes im Dünndarm ging durch einen Unfall vorloren.

Versuch 11.

Hund von 4,1 Kilo Körpergewicht. Er wurde in gleicher Weise wie das Thier des vorhergehenden Versuches behandelt und der Dickdarm in derselben Art sorgfältig ausgespült. Nach Beendigung der Operation wurden 0,6 CaO subcutan injicirt. Nach 24 Stunden läuft das Thier noch umher. Tod nach circa 40 Stunden.

Es fanden sich im	CaO in g	Trockensubstanz in g	CaO in Proc. der Trockensubstanz	Bemerkungen
Magen	0,0026	0,659	0,40	0,6 CaO subcutan, Tod nach 40 Stunden.
Dünndarm	0,0427	7,850	0,54	
Dickdarm	0,0895	3,660	2,45	

Es wurden gefunden im Dickdarm — 0,0895 CaO
Erwartet nach der Norm — 0,0213 =
Ueberschuss — **0,0682 CaO**

Dieser Ueberschuss von 0,0682 CaO stellt von der injicirten Menge **11,33 Proc.** dar.

Steigerung des Kalkes im Dickdarm gegen die Norm = **1 : 4,20.**

Es hat in diesem Versuch sicher auch eine Kalkausscheidung in den Dünndarm stattgefunden. Wenn der Norm entsprechend im Dünndarm etwa 0,007 CaO zu erwarten waren, so betrug die Mehrausscheidung 0,0357 = 5,9 Proc. der injicirten Menge, während die Dickdarmausscheidung 11,33 Proc., also das Doppelte betrug.

Die beiden letzten Versuche beweisen mit völliger Sicherheit, dass nach Injection grösserer Mengen von Kalk eine directe Ausscheidung desselben in den Dickdarm stattfindet, welcher unter diesen Verhältnissen Hauptausscheidungsort des Kalkes ist.

Es wird durch die letzten Beobachtungen wahrscheinlich, dass die früher im Dickdarm gefundenen grossen Kalkmengen zum grössten Theil daselbst zur Ausscheidung gekommen und nicht erst aus dem Dünndarm heruntergewandert sind. In den Versuchen mit subcutaner Injection von Kalk (No. 4—6) betrug die im Dickdarm befindliche Kalkmenge pro Kilo und Tag 0,0121, 0,0167, 0,0164, während in Versuch 10 pro Kilo und Tag 0,0477, in Versuch 11 0,0114 in den Dickdarm ausgeschieden worden sind.

Die nächste mich beschäftigende Frage war: Findet nicht auch unter normalen Verhältnissen die Hauptausscheidung des Kalkes im Dickdarm statt? Trotz sehr vieler Mühe, welche ich auf die Anlegung von Fisteln am Ende des Dünndarms verwandte, waren bei der grossen Schwierigkeit, derartig operirte Hunde zu erhalten, die Resultate nicht übereinstimmend. Wenn es demnach völlig sichergestellt ist, dass bei Injection von Kalksalzen, und zwar recht beträchtlicher Mengen derselben, der Dickdarm die Hauptaustrittspforte bildet, so ist die Frage, ob auch unter normalen Verhältnissen solches der Fall ist, im Gegensatze zu den Anschauungen von Fr. Voit[1]), welcher die Hauptausscheidung des Kalkes in den Dünndarm verlegt, noch unbeantwortet.

Was schliesslich die Vertheilung des injicirten Kalkes im Organismus anlangt, so lässt sich eine bedeutende Steigerung des Kalkgehaltes des Blutes feststellen, welche Tage lang anhalten kann. Nach den Bestimmungen von Jarisch[2]) beträgt der Kalkgehalt des normalen Hundeblutes 0,009—0,014 Proc. Ich fand bei Benutzung von 200 g Hundeblut 0,0094 Proc. CaO.

Untersucht man das Blut eines Hundes, dem man eine grössere Menge Kalk injicirt hat, bald nach Beendigung des Versuches, so ist der Kalkgehalt des Blutes bedeutend gesteigert, aber lange nicht entsprechend der injicirten Menge.

Versuch 12.

Einem mit gemischter Nahrung gefütterten Hunde von 15,4 Kilo wurden 0,8 CaO im Laufe einer halben Stunde in die Ven. saphena injicirt. Nach weiteren 30 Minuten wurden aus der Femoralis 100 g Blut entnommen und der Kalkgehalt desselben bestimmt. Derselbe betrug 0,024 Proc. Wenn wir als Kalkgehalt des normalen Hundeblutes im Mittel 0,012 Proc. annehmen dürfen, so war hier die Menge des Kalkes auf etwa das Doppelte gesteigert. Da das Thier bei einem Gewicht von 15,4 Kilo etwa 2,2 Kilo Blut enthielt, so befanden sich nach $^1/_2$—1 Stunde noch 0,313 CaO im Blute.

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIX. S. 325.

2) Med. Jahrb. der k. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien 1871. S. 475.

Aus obigem Versuch ergiebt sich, dass von der injicirten Menge von 0,8 CaO nach einer Stunde etwa 0,3 sich noch im Blute fanden, während 0,5 an anderen Orten vertheilt sein mussten. Da durch die früheren Versuche eine rasche Ausscheidung des Kalkes durch Darm oder Niere ausgeschlossen ist, so war wohl die einfachste Annahme zur Erklärung dieses Befundes, dass der aus dem Blut verschwundene Kalk irgendwo im Körper deponirt, von dort langsam an das Blut abgegeben und hier in gewöhnlicher Weise ausgeschieden wird. Wo diese Deponirung stattfindet, bin ich allerdings nicht im Stande anzugeben.

Ich habe in mehreren Fällen Leber, Nieren, Milz und Darmwand auf ihren Kalkgehalt untersucht, ohne mehr wie ganz geringe Mengen zu finden. In dem Blute der Thiere, welche vor mehreren Tagen Kalkinjectionen erhalten hatten, stiess ich in beiden Fällen, die ich untersuchte, auf übernormale Kalkwerthe.

In Versuch 6, wo vor vier Tagen 1,2 CaO injicirt worden waren, ergab sich für das Blut ein Kalkgehalt von 0,0187 Proc., in Versuch 9, in welchem vor 4 Tagen 1,37 CaO eingeführt waren, fand ich im Blute 0,0191 Proc. CaO. Man ist demgemäss im Stande, durch eine Kalkinjection für eine ganze Reihe von Tagen den Kalkgehalt des Blutes erheblich zu steigern.

XIX.

Ueber das Verhalten des Saccharin zu den verschiedenen Enzymen.

Von

Prof. Dr. E. Riegler
in Jassi.

Wie bekannt, ist die Saccharinfrage noch immer nicht erledigt, indem die Ansichten der verschiedenen Autoren, die über diesen Gegenstand arbeiteten, vielfach auseinandergehen.

Ich habe nun in meinem Laboratorium eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Resultate ich hiermit wiedergebe.

Bekanntlich bringt die Firma Fahlberg, List & Cie. zwei Sorten von Saccharin in den Handel, eine in Wasser unlösliche, unter dem Namen Saccharinum purum, und eine zweite in Wasser lösliche Sorte unter dem Namen Saccharinum solubile, welche die Natriumverbindung der ersten Sorte darstellt.

Es zeigte sich nun, dass diese zwei Saccharinarten sich den Fermenten gegenüber verschieden verhalten. Vor Allem untersuchte ich den Einfluss des Saccharinum purum rafinatum auf die Magenverdauung.

Zu diesem Zwecke bediente ich mich einer kräftigen Verdauungsflüssigkeit mit 2 proc. Salzsäuregehalt.

Es wurden in 6 Kölbchen je 25 ccm von obiger Verdauungsflüssigkeit und je 1 g coagulirtes Hühnereiweiss gebracht. Das mit 0 bezeichnete Kölbchen blieb ohne Saccharin, während zu den anderen, mit I, II, III, IV und V bezeichneten, dieser Körper in folgendem Verhältnisse zugefügt wurde:

Kölbchen	I	0,05	Proc.	Saccharin.	pur.
"	II	0,10	"	"	"
"	III	0,20	"	"	"
"	IV	0,30	"	"	"
"	V	0,40	"	"	"

Alle 6 Kölbchen wurden gleichzeitig in einem Thermostat der Temperatur von 40° C. ausgesetzt.

Nach 4 Stunden hatte sich das Eiweiss in dem mit 0 bezeichneten Kölbchen vollständig gelöst, während in allen anderen sich noch ungelöstes Eiweiss vorfand.



Um die verzögernde Wirkung des Sacchar. pur. auf den Process der Pepsinverdauung zu ermitteln, habe ich in jedem Kölbchen die Menge der gelösten Producte der Eiweissverdauung bestimmt.

Indem ich nun die Menge dieser Producte in dem Kölbchen 0, also ohne Zusatz von Saccharin. purum, mit 100 bezeichne, stellten sich für die übrigen 5 Kölbchen folgende Zahlen heraus:

Kölbchen	I	entsprechend	0,05	Proc. Saccharin	99,0	Proc.
=	II	=	0,1	= =	87,54	=
=	III	=	0,2	= =	78,45	=
=	IV	=	0,3	= =	73,27	=
=	V	=	0,4	= =	68,11	=

Ganz in derselben Art untersuchte ich auch den Einfluss des Sacchar. solubile.

In 7 Kölbchen wurden je 25 ccm Verdauungsflüssigkeit, 1 g coagulirtes Hühnereiweiss und Saccharinum purum in folgender Weise vertheilt:

Kölbchen	0	ohne Saccharin. solubile		
=	I	enthielt	0,05	Proc. Sarcchar. solubile
=	II	=	0,1	= = =
=	III	=	0,2	= = =
=	IV	=	0,3	= = =
=	V	=	0,4	= = =
=	VI	=	0,5	= = =

Nachdem in dem Kölbchen 0 alles Eiweiss gelöst war (nach 4 Stunden), bestimmte ich die Menge der gelösten Producte in jedem Kölbchen.

Indem ich nun abermals die Menge in dem Kölbchen 0 mit 100 bezeichne, resultiren für die übrigen 6 folgende Verhältnisszahlen:

Kölbchen	I	entsprechend	0,05	Proc. Sacchar. p.	96,15	Proc.
=	II	=	0,1	= =	89,14	=
=	III	=	0,2	= =	78,10	=
=	IV	=	0,3	= =	61,3	=
=	V	=	0,4	= =	44,86	=
=	VI	=	0,5	= =	36,98	=

Diese Versuche beweisen:

1. Dass Mengen von 0,05 Proc. Sacchar. purum oder Sacchar. solubile die Verdauung nicht stören;

2. dass Mengen von 0,5proc. Saccharin die Verdauung nicht vollständig hemmen, aber bedeutend verzögern und überhaupt beeinflussen.

Um den Einfluss des Saccharinum purum auf die Amylolyse zu erweisen, vertheilte ich je 10 ccm eines 1proc. Stärkekleisters in 3 Kölbchen; ferner brachte ich in jedes dieser Kölbchen 2 ccm frischen



filtrirten Speichels; das mit 0 bezeichnete Kölbchen blieb ohne Saccharin, während den anderen mit I und II bezeichneten Saccharin im Verhältniss von 0,05 Proc. und 0,1 Proc. hinzugefügt wurde.

Alle 3 Kölbchen wurden einer Temperatur von 40° C. ausgesetzt. In dem mit 0 bezeichneten fand sofort eine Reduction statt, während in den übrigen mit I und II bezeichneten Kölbchen, selbst nach einer halben Stunde, eine Reduction nicht stattfand.

Es folgt hiermit aus diesem Versuche, dass das Saccharinum purum, bei einem Gehalte von 0,5 Proc., die amylolytische Wirkung des Speichels aufhebt.

Den Einfluss des Saccharin. solubile auf die Wirkung des Ptyalins untersuchte ich auf folgende Weise:

Kölbchen	1 proc. Stärkelösung	Wasser	Speichel	Sacchar. solub. 1 proc. Lösung
0	10 ccm	10 ccm	2 ccm	0 ccm
I	10 =	5 =	2 =	5 =
II	10 =	0 =	2 =	10 =

In allen diesen Proben konnte ich sofort die Reduction wie auch das Verschwinden der Jodstärkereaction nachweisen.

Es folgt hiermit, dass das Saccharinum solubile die Ptyalinwirkung, selbst im Verhältnisse von 0,5 Proc., nicht aufhebt.

Der Einfluss des Saccharinum purum auf die Wirkung der Diastase ergiebt sich aus folgendem Versuche:

Kölbchen	1 proc. Stärkelösung	Wasser	Diastase 5 proc. Lösung	Sacchar. pur. 0,2 proc. Lösung
0	10 ccm	10 ccm	2 ccm	0
I	10 =	5 =	2 =	5 ccm
II	10 =	0 =	2 =	10 =

Alle diese 3 Kölbchen wurden einer Temperatur von 60° C. ausgesetzt; in dem Kölbchen 0 trat sofort eine Reaction auf, in dem Kölbchen I später, in dem Kölbchen II konnte ich selbst nach 24 Stunden die Jodstärkereaction nicht nachweisen.

Demnach heben 0,05 Proc. Saccharin. purum die diastatische Wirkung nicht auf, während 0,1 Proc. eine vollständige Paralysirung des Fermentes nach sich zieht.

Ebenso untersuchte ich das Verhalten des Saccharinum solubile zur Diastase.

Es zeigte sich, dass ein Gehalt von selbst 0,4 Proc. Sacchar. solubile die Diastasewirkung nicht stört.

Was den Einfluss des Saccharins auf die Pankreaswirkung betrifft, so habe ich noch keine quantitativen Bestimmungen ausgeführt; so viel steht aber fest, dass es eine hemmende Wirkung ausübt.

XX.

Aus der IV. med. Abtheilung der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien.

Ueber den Einfluss des respiratorischen Gaswechsels auf die rothen Blutkörperchen.

Von

Doc. Dr. **R. v. Limbeck,**
Vorstand der Abtheilung.

Volumsänderungen ganzer Organe, wie einzelner Zellen gehören als Ausdruck verschiedener biologischer Zustände derselben zu den ausgemachten Thatsachen der allgemeinen Physiologie und Pathologie. Dies gilt physiologisch nicht nur für die contractilen Elemente im engeren Sinne, sondern ebenso für gewisse Drüsenzellen, wie dies von Haidenhain, Biedermann u. A. z. B. für die Speichel- und Zungendrüsen nachgewiesen wurde. Eine Anwendung dieser Lehrsätze auf die Physiologie des Blutes als Gewebe steht noch aus.

I.

Hamburger [1]) hat in einer Reihe schöner Arbeiten den Einfluss der Kohlensäure auf Blut resp. die Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blute untersucht. Das Resultat seiner Arbeiten gipfelt in dem Satze, dass sich die Permeabilität der rothen Blutzellen unter dem Einflusse der Kohlensäure wesentlich ändert, und dass infolge dessen ein Austausch zwischen den im Serum resp. Plasma gelösten Substanzen einerseits und den der rothen Blutkörperchen andererseits stattfindet. Dieser Ortswechsel bezieht sich nicht nur auf die anorganischen Salze, die Chloride, Phosphate und das Carbonat, sondern ebenso auf gewisse organische Materien, wie Zucker, Eiweiss und Fett und kann, wie durch Kohlensäure, auch durch Zusatz anderer dünner Säuren und Alkalien zum Blut hervorgerufen werden. Er äussert sich am auffälligsten durch Aenderung

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXVIII. N. F. 9. S. 405. — Du Bois-Reymond's Archiv. 1892. S. 513. — Ebenda. 1893. Suppl.-Bd. S. 157.



der isotonischen Concentration. Der Umstand, dass analoge Verschiedenheiten der Isotonie zwischen arteriellem und venösem Blute, wenn auch innerhalb engerer Grenzen, nachweisbar sind, macht es, abgesehen von anderen ins Treffen geführten Beobachtungen Hamburger's, wahrscheinlich, dass ähnliche Verhältnisse auch im lebenden Körper bestehen. Die Oxydation und Reduction des Blutes scheint also auch im lebenden Körper die Vertheilung der einzelnen Substanzen zwischen Plasma und Körperchen wesentlich zu beeinflussen, ein Umstand, welcher wohl auf den Stoffwechsel der Gewebe nicht ohne Rückwirkung bleiben dürfte.

Die grundlegende Beobachtung Hamburger's, dass sich die isotonische Zahl eines mit Luft oder Sauerstoff geschüttelten Blutes unter dem Einflusse der Durchleitung „trockener" Kohlensäure in dem bezeichneten Sinne ändert, ist leicht zu controliren und hat sich mir bei zahlreichen Versuchen, welche ich in dieser Richtung angestellt habe, immer, auch bei den verschiedensten Blutarten (Mensch, Hund, Pferd und Kaninchen), als richtig erwiesen. Hamburger untersuchte weiterhin die Veränderungen, welche das Serum in seiner Zusammensetzung bei Kohlensäuredurchleitung durch Blut erfährt. Er fand so betreffs der Chloride, dass ihr procentischer Gehalt im Serum nach der Kohlensäureeinwirkung auf das Blut gegen früher gesunken war, z. B. von 0,5809 Vol.-Proc. auf 0,4867[1]), und dass umgekehrt der Trockenrückstand des Serum von Kohlensäureblut procentisch gestiegen war; z. B. von 8,314 auf 9,064 Vol.-Proc. Er folgert daraus, dass „das Serum also Chloride abgegeben aber andere feste Bestandtheile (aus den Blutkörperchen) aufgenommen habe". Wenn auch, wie ich unten des Näheren zeigen werde, diese Beobachtungen als solche völlig zutreffen, so kann dies für die von Hamburger gezogene Folgerung des Austausches dieser Bestandtheile zwischen Serum und Körpercheninhalt so lange nicht ohne Weiteres zugegeben werden, als der Nachweis aussteht, dass das Volum des Serum während der Procedur des Kohlensäureeinleitens keine Aenderung erfahren hat.

Dieses Moment hat Hamburger nicht berücksichtigt. Es müsste jedoch auch eine Fehlerquelle, welche bei solchen Versuchen in Frage kommt, der Einfluss der Verdunstung, die sich beim Einleiten von trockenem Gas in eine stark schäumende Flüssigkeit, wie Blut, geltend macht, in Anschlag gebracht werden, was Hamburger ebenfalls unterlassen hat. Um dieser Voraussetzung nachzukommen, schien

1) Zeitschr. f. Biolog. N. F. Bd. X. S. 408.

es am zweckmässigsten, auch den Einfluss der Verdunstung auf die procentische Zusammensetzung des Serum und der rothen Blutkörperchen sowie auf das Volum beider gesondert zu untersuchen.

II.

Bei den folgenden Versuchen verwendete ich stets frisch defibrinirtes Menschen-, Hunde-, Pferde- oder Kaninchenblut. Dasselbe wurde vom Menschen durch Venaesectio, vom Hunde und Kaninchen aus der Carotis genommen. Das Pferdeblut wurde frisch vom Schlachthause bezogen. Für das zu untersuchende Blut wurde 1. die isotonische Concentration, 2. die Zahl der im Cubikmillimeter vorhandenen rothen Blutzellen, 3. die Blut- und Serumdichte (das Serum durch Centrifugiren gewonnen), 4. der Stickstoffgehalt, 5. der Chlorgehalt und 6. der Wassergehalt beider bestimmt.

Die isotonische Concentration wurde in der von Hamburger angegebenen Weise gegen Kochsalz mit der Abweichung ermittelt, dass ich, um den Salzgehalt des Serum möglichst wirkungslos zu machen, nur 2 Tropfen Blutes in die mit je 10 ccm Salzlösung beschickten Eprouvetten einfliessen liess, worauf gut durchgeschüttelt und die Mischung zur Sedimentirung durch einige Stunden ruhig stehen gelassen wurde.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen wurde nach Thoma-Zeiss in der Verdünnung von 1:200 bestimmt, und zwar beschränkte ich mich darauf, auf 10000 abzurunden, da mir eine weitere Berechnung derselben, wie wohl den meisten in den Fehlerquellen der Zählmethode erfahrenen Untersuchern nicht vertrauenswürdig erschien. Blut- und Serumdichte wurde direct aräometrisch abgelesen. Der Stickstoffgehalt des Gesammtblutes und des Serum wurde stets aus je zwei Doppelproben gewonnen, als Mittel aus den fast immer bis auf die zweite Decimale übereinstimmenden Resultaten. Ich verwendete hierzu die von Keating-Stok modificirte Kjeldahl-Methode und kann ihre vorzüglichen Dienste rühmen. Nicht nur, dass, wie erwähnt, die Resultate der Doppelbestimmungen unter einander gut übereinstimmten, so sei noch erwähnt, dass die Oxydation des Blutes, besonders wenn kein Wasser zu demselben hinzugesetzt worden war, ungemein rasch (für 2 ccm Blut etwa in ½—¾ Stunde) erfolgte, während z. B. v. Jaksch[1]) angiebt, dass mit der Methode von Kjeldahl-Argutinsky die Oxydation weniger Decigramme Blutes oft viele Stunden beansprucht. Der Chlorgehalt von Blut und Serum

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV.

wurde in der Weise bestimmt, dass je 5 ccm derselben in einem Porzellantiegel nach Zusatz von Natriumcarbonat vorerst am Sandbade zur Trockene eingedampft und hierauf über freier Flamme verkohlt wurden. Die Kohle wurde nunmehr wiederholt mit siedendem Wasser extrahirt und die filtrirte Lösung nach Zusatz Cl-freier Salpetersäure nach Volhard-Salkowski titrirt.

Die Bestimmung des Wassergehaltes geschah in der gebräuchlichen Weise bei einer Temperatur, welche zwischen 100 und 110 ° C. schwankte.

Noch während des Ganges dieser einzelnen Untersuchungen wurden 10 ccm des zu untersuchenden Blutes mit dem gleichen Volum der mittlerweile als isotonisch erkannten Salzlösung gemischt, sofort centrifugirt und das so gewonnene Serum mit einer Pipette klar abgehoben. Auch in diesem verdünnten Serum wurde der Stickstoffgehalt ermittelt. Diese Zahl lieferte mir im Verein mit dem entsprechenden Stickstoffwerth des unverdünnten Serum das Material zur Berechnung des Blutkörperchenvolums im reinen Blute nach der Methode der Brüder Bleibtreu.[1]) War dieses gefunden, so ergab die Rechnung

1. das Volum eines Blutkörperchens,
2. seinen Stickstoffgehalt,
3. seinen Chlor- resp. Kochsalzgehalt,
4. den Wassergehalt des Blutes und Serum in Vol.-Proc.,
5. den Wasser- und Trockengehalt eines Blutkörperchens,
6. die Summe beider, sein Gewicht,
7. sein specifisches Gewicht und
8. den procentischen Gehalt eines Blutkörperchens an Trockenrückstand, Wasser, Stickstoff und Kochsalz in Gewichts- und Volumprocenten.

Nach der beschriebenen Art meines Vorgehens ergab sich mir zur Bestimmung der Volumsgrösse des Serum folgende Formel:

$$V = \frac{NS_2}{NS_1 - NS_2},$$

wobei NS_1 den volumprocentischen Stickstoffwerth für das unverdünnte, NS_2 den für das aus gleichen Theilen Salzlösung und Blut gewonnene verdünnte Serum darstellt.

Die von L. und G. Bleibtreu ersonnene Methode der Bestimmung des Blutkörperchenvolums hat in der Form, wie sie von den Autoren beschrieben wurde, vielfache Einsprache wachgerufen. Wenn dieselben auch von den anfangs angewandten stark concentrirten

---

1) Pflüger's Archiv. Bd. LI.

Salzlösungen zur Verdünnung des Blutes abgekommen sind und zu dem gleichen Zwecke sog. physiologische, d. h. 0,6 proc. Kochsalzlösung verwenden[1]), so hat doch Hamburger[2]) wiederholt dargethan, dass diese sog. physiologische Salzlösung durchaus nicht jener Bedingung entspricht, welche die Brüder Bleibtreu selbst als nothwendig dafür hinstellen, dass ihre Methode richtige Werthe liefere, dass nämlich „die Salzlösung nicht anderweitige Veränderungen der Verhältnisse“ der Diffusion zwischen den im Blutkörperchen gelöst befindlichen Substanzen und denjenigen des Serum verursacht. Eine derartig ideal conservirende Salzlösung für verschiedene Blutarten kennen zu lernen, wäre nach Hamburger nur möglich, wenn man die osmotische Spannung des Serum im Sinne dieses Autors, oder die „natürliche Hyperisotonie desselben, welche Bezeichnung ich[3]) für dieselbe Grösse vorschlug, bestimmte, jenen Concentrationsgrad eines beliebigen Salzes in wässeriger Lösung, welcher in seiner Wirkung der Resultirenden aus den die osmotische Spannung des Serum beeinflussenden Componenten scheinbar gleichkommt. Ob dies thatsächlich der Fall ist, wie dies Hamburger anzunehmen scheint, bliebe freilich noch zu erweisen, umsomehr, als die Vorstellung nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen ist, dass neben den rein physikalischen Momenten auch noch chemische auf die Diffusionsverhältnisse zwischen Blutkörperchen und Serum Einfluss nehmen können. Immerhin muss zugegeben werden, dass eine solche Verdünnungsflüssigkeit die theoretisch die Blutkörperchen best conservirende wäre und auch bei Uebung des Bleibtreu'schen Verfahrens die grössten Chancen für die absolute Richtigkeit der Resultate ergeben müsste. Ihre Verwendung in praxi stösst jedoch, besonders wenn mit menschlichem Blute gearbeitet wird, auf gewisse Schwierigkeiten. Nicht nur, dass der Blutverbrauch sowohl nach der Hamburger'schen, wie nach meiner Methodik durch die Bestimmung der osmotischen Spannung des Serum oder seiner natürlichen Hyperisotonie ausnehmend gesteigert würde, so beansprucht dieselbe auch viel mehr Zeit, da, abgesehen von der Aufstellung der Reihe für die osmotische Spannung des Serum, stets auch noch eine zweite zur Ablesung der isotonischen Concentration vorgenommen werden müsste. Diese beiden Proceduren könnten nur zeitlich nach einander ausgeführt werden und würden so einen Zeitraum von einigen Stunden nach der Venaesectio allein für sich in Anspruch nehmen. Zugleich

1) Vgl. Bleibtreu u. Wendelstadt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV.
2) Physiolog. Centralbl. 1893.
3) Prager med. Wochenschr. 1890. Nr. 28 u. 29.

besteht die Gefahr, dass innerhalb desselben eventuell der Rest des Blutes, welcher ja zum Theil erst auf Grund der durch diese Bestimmungen gewonnenen Zahlen verarbeitet wird, bereits Veränderungen erfahren habe.

Um jedoch trotzdem, wenn auch vielleicht nicht absolut richtige, so doch relativ gültige Werthe zu erhalten, gebrauchte ich bei Uebung des Bleibtreu'schen Verfahrens Salzlösungen zur Verdünnung des Blutes, welche betreffs ihrer osmotischen Spannung zu den Blutkörperchen verschiedener Blutproben stets in gleichem Verhältniss standen, was ja bei gesetzmässiger Verwendung einer 0,6 proc. Kochsalzlösung, wie dies Bleibtreu wollen, nicht zutrifft. Denn beträgt die isotonische Concentration bestimmter Blutkörperchen z. B. 0,46 Proc. ClNa, so ist das Verhältniss ihrer osmotischen Spannung zu der einer physiologischen Kochsalzlösung gewiss ein durchaus anderes, als wenn ihre Isotonie z. B. selbst 0,6 Proc. oder sogar noch mehr beträgt. Ich wählte deshalb zur Verdünnung des Blutes stets nur die isotonische Concentration von Kochsalz, wohl wissend, dass ich hierdurch wahrscheinlich nicht absolut richtige Werthe für das Volum der Blutkörperchen erhielt, jedoch überzeugt, dass die von mir so für das Blut verschiedener Individuen und verschiedener Blutarten eines Individuums gefundenen Zahlen unter einander stricte vergleichbar sind, was, wie gesagt, bei stetiger Anwendung physiologischer Salzlösung nur in Ausnahmsfällen zutreffen kann.

Zum Studium der Volumsveränderungen der Blutkörperchen unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Verhältnissen kann die Bleibtreu'sche Methode der Blutkörperchen-Volumbestimmung in der vorgebrachten Modification, wie ich glaube, sehr wohl verwendet werden, wofür schon meine anzuführenden Befunde sprechen. Sie verdient in dieser Form schon wegen der relativen Exactheit der durch die Stickstoffbestimmungen gewonnenen Werthe zum mindesten keine Hintansetzung vor der Volumbestimmung durch Sedimentirung oder die Centrifugalkraft, besonders wenn man gar behufs Verzögerung der Gerinnung Natriumoxalat dem Blute hinzufügt. Wenn dies von v. Jaksch (l. c.) in 3 proc. Lösung und von Biernacki[1]) sogar in Substanz dem zu untersuchenden Blute hinzugefügt wird, so ist es bei der verwandten hohen Concentration eines fremden Salzes und unseren jetzigen auf die Untersuchungen Hamburger's gestützten Anschauungen über die leichte Veränderlichkeit der rothen Blutkörperchen geradezu ausgeschlossen, die Blutkörperchen noch ihrem Volum und Inhalt nach intact zur Analyse zu erhalten.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV.



III.

An der Hand der geschilderten Methodik war es möglich, sich über die Vertheilung der wichtigsten Materien im Blute Aufschluss zu verschaffen, und sie schien besonders geeignet, die Veränderungen, welche ein Eingriff auf eine bestimmte Blutart hervorruft, zahlenmässig erkennen zu lernen.

Versuch I. Normales menschliches Blut (Epileptiker) frisch defibrinirt wird in 2 gleiche Theile getheilt. Durch einen derselben (II) wird aus einem Kipp'schen Apparat CO_2 durch 1/4 Stunde durchgeleitet. Vor Eintritt des Gases in das Blut passirt dasselbe eine mit concentrirter Schwefelsäure zum Theil gefüllte Wulf'sche Flasche. Die andere (I) Portion wird sofort in der bezeichneten Weise verarbeitet.

Blutprobe I.

Isotonie 0,5 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1061.
Dichte des Serum 1030.
Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter 5200000.
N des Blutes 2,4435 Vol.-Proc.
N des Serum 1,1335 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,4074 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,6627 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,6786 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 21,34 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 78,66 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 10,29 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 89,71 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 56,1 Proc.
Volum der Körperchen 43,9 Proc.
100 g Blut = 94,25 ccm.
100 g Serum = 97,08 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,6358 g N, den Körperchen 1,8077 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,3806 g ClNa " 0,2821 g ClNa.
In 100 ccm Blut 22,64 g Trockensubstanz und 83,45 g H_2O.
In 100 ccm Serum 10,59 g " " 92,40 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 5,4 g Trockensubstanz und 51,83 g H_2O.
den Körperchen 17,24 g " " 31,62 g H_2O.
Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 844 cmm.[1])

N 1 rothen Blutkörperchens C. 34,7 mg = 4,1 Vol.-Proc. = 3,6 Gew.-Proc.

ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 5,4 mg = 0,63 Vol.-Proc. = 0,5 Gew.-Proc.

Trockensubstanz 1 rothen Blutkörperchens C. 331 mg = 39,2 Vol.-Proc. = 35,2 Gew.-Proc.

---

1) Alle das einzelne Blutkörperchen betreffenden Werthe sind mit der Constanten $C = \frac{1}{10\,000\,000\,000}$ multiplicirt zu denken.

Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 607 mg = 71,9 Vol.-Proc. = 64,8 Gew.-Proc.

Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 938 mg.

Dichte 1 rothen Blutkörperchens 1,111.

Blutprobe II.

Isotonie 0,56 Proc. ClNa.

Dichte des Blutes 1063.

Dichte des Serum 1031.

Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter 5580000.

N des Blutes 2,982 Vol.-Proc.

N des Serum 1,2852 Vol.-Proc.

N des verdünnten Serum 0,4158 Vol.-Proc.

ClNa des Blutes 0,6744 Vol.-Proc.

ClNa des Serum 0,5265 Vol.-Proc.

Trockengehalt des Blutes 21,82 Gew.-Proc.

Wassergehalt des Blutes 78,18 Gew.-Proc.

Trockengehalt des Serum 11,22 Gew.-Proc.

Wassergehalt des Serum 88,78 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 47,82 Proc.

Volum der Körperchen 52,18 Proc.

100 g Blut = 94,07 ccm.

100 g Serum = 96,98 ccm.

In 100 ccm Blut im Serum 0,6145 g N, den Körperchen 2,3675 g N.

In 100 ccm Blut im Serum 0,2517 g ClNa, den Körperchen 0,4227 g ClNa.

In 100 ccm Blut 23,19 g Trockensubstanz und 83,1 g H_2O.

In 100 ccm Serum 11,56 g Trockensubstanz und 91,54 g H_2O.

In 100 ccm Blut im Serum 5,52 g Trockensubstanz und 43,77 g H_2O.

In 100 ccm Blut den Körperchen 17,67 g Trockensubst. u. 39,34 g H_2O.

Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 935 cmm.

N 1 rothen Blutkörperchens C. 42,4 mg = 4,7 Vol.-Proc. = 4,1 Gew.-Proc.

ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 7,5 mg = 0,8 Vol.-Proc. 0,73 Gew.-Proc.

Trockensubstanz 1 rothen Blutkörperchens C. 316 mg = 33,7 Vol.-Proc. = 30,9 Gew.-Proc.

Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 705 mg = 75,4 Vol.-Proc. 69,0 Gew.-Proc.

Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 1021.

Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1,091.

Versuch II. Frisches defibrinirtes Pferdeblut.

Versuchsanordnung dieselbe.

Blutprobe I.

Isotonie 0,54 Proc. ClNa.

Dichte des Blutes 1063.

Dichte des Serum 1026.

Zahl der rothen Blutkörperchen in Cubikmillimetern 11720000.
N des Blutes 2,688 Vol.-Proc.
N des Serum 1,0794 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,3612 Vol.Proc.
ClNa des Blutes 0,4095 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,6435 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 23,55 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 76,45 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 9,12 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 90,88 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 50,29 Proc.
Volum der Körperchen 49,71 Proc.
100 g Blut = 94,07 ccm.
100 g Serum = 97,46 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,5428 g N, den Körperchen 2,1452 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,3236 g ClNa, den Körperchen 0,0859 g ClNa.
In 100 ccm Blut 25,03 g Trockensubstanz und 81,26 g H_2O.
In 100 ccm Serum 9,35 g Trockensubstanz und 93,24 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 4,70 g Trockensubstanz und 46,89 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperchen 20,33 g Trockensubstanz und 34,37 g. H_2O.
Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 424 cmm.
N 1 rothen Blutkörperchens C. 18,3 mg = 4,3 Vol.-Proc. und 3,9 Gew.-Proc.
ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 0,7 mg = 0,18 Vol.-Proc. und 0,15 Gew.-Proc.
Trockensubstanz 1 rothen Blutkörperchens C. 173 mg = 40,0 Vol.-Proc. und 37 Gew.-Proc.
Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 293 mg = 66,0 Vol.-Proc. und 63 Gew.-Proc.
Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 466 mg.
Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 1099.

Blutprobe II.

Isotonie 0,64 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1070.
Dichte des Serum 1027.
Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 12020000.
N des Blutes 3,318 Vol.-Proc.
N des Serum 1,206 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,3495 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,5382 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,4329 Vol-Proc.
Trockengehalt des Blutes 24,71 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 75,29 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 10,49 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 89,51 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 37,48 Vol.-Proc.

Volum des Körperchen 62,52 Vol.-Proc.

100 g Blut = 93,45 ccm.

100 g Serum = 97,37 ccm.

In 100 ccm Blut im Serum 0,452 g N, den Körperchen 2,866 g N.

In 100 ccm Blut im Serum 0,1622 g ClNa, den Körperchen 0,376 g ClNa.

In 100 ccm Blut 26,44 g Trockensubstanz und 80,56 g H_2O.

In 100 ccm Serum 10,77 g Trockensubstanz und 91,92 g H_2O.

In 100 ccm Blut im Serum 4,03 g Trockensubstanz und 34,45 g H_2O.

In 100 ccm Blut in den Körperchen 22,41 g Trockensubstanz und 46,11 g H_2O.

Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 520 cmm.

N 1 rothen Blutkörperchens C. 23,8 mg = 45,7 Vol.-Proc. = 41,9 Gew.-Proc.

ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 3,1 mg = 0,59 Vol.-Proc. = 0,54 Gew.-Proc.

Trockensubstanz 1 rothen Blutkörperchens C. 185 mg = 35,5 Vol.-Proc. = 32,5 Gew.-Proc.

Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 383 mg = 73,4 Vol.-Proc. = 67,2 Gew.-Proc.

Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 568 mg.

Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1092.

Mit dem oxydirten und durch CO_2-Einleitung reducirten Blute wurde ausserdem ein Senkungsversuch in der Weise gemacht, dass zwei Glasröhren von gleicher Weite und je 30 cm Länge nach Verschluss der Enden mit Gummistopfen auf 28,5 cm mit Blut beschickt und hierauf durch 12 Stunden lothrecht stehen gelassen wurden. Die mit O-Blute gefüllte Röhre zeigte nach diesem Zeitraum 12,5 cm und die mit CO_2-Blut gespeiste 9,7 cm Serum. Nach diesem Versuche würde das Gesammtvolum der Körperchen also im O-Blut 56 und im CO_2-Blut 66 Vol.-Proc. der Gesammtflüssigkeit betragen haben.

Ueberblickt man beide hier angeführten Versuchsprotokolle vorerst betreffs der analytischen Resultate, so ergiebt sich Folgendes:

1. Die Isotonie des durch Co_2-Einleitung veränderten Blutes stieg in beiden Fällen beträchtlich, beim Menschenblute von 0,5 auf 0,56, beim Pferdeblute von 0,54 auf 0,64 Proc. ClNa.

2. Die Dichte des Blutes und des Serum und der Stickstoffgehalt des ersteren sind ebenso, wie die Zahl der rothen Blutkörperchen unter dem Einfluss der Co_2 gestiegen.

3. Der procentische Stickstoffgehalt des Serum war beide Male im Co_2-Blut gesteigert, sein Kochsalzgehalt vermindert worden, und

4. Der Gehalt des Blutes und des Serum an Trockensubstanz hat beide Male im Co_2-Blute zu-, der an Wasser abgenommen.



Es stehen diese Befunde also so weit völlig im Einklang mit dem, was Hamburger bereits beschrieben hat.

Zieht man nunmehr die Resultate der auf Grund der Volumbestimmung vorgenommenen Berechnung zu Rathe, so ergiebt sich eine wesentliche Abweichung von den von Hamburger auf Grund dieser Befunde gezogenen Schlüssen:

1. Das Serum hat sein Volum unter dem Einflusse der CO_2 verkleinert. Es ist N-haltige Substanz, Kochsalz und vor Allem Wasser aus dem Serum ausgetreten, so dass seine Dichte stieg; von einem Austausch dieser Substanzen zwischen Serum und Blutkörperchen im Sinne Hamburger's kann keine Rede sein, vielmehr lässt sich nur ein Einströmen derselben aus dem Serum in die Körperchen und, soweit meine Beobachtungen reichen, kein entgegengesetzt gerichteter Strom nachweisen.

2. Die Blutkörperchen haben an Volum, an Chloriden, stickstoffhaltiger Substanz und besonders Wasser deutlich zugenommen, so dass ihr absolutes Gewicht gestiegen, ihr specifisches Gewicht unter dem Einflusse der Kohlensäure jedoch gesunken ist.

Die nächstliegende Annahme, die genannten Verschiebungen auf die Wirkung der Kohlensäure zu beziehen, stösst so lange auf Bedenken, als ein anderes Moment, welches der Kohlensäureeinleitung ins Blut anhaftet und auf die Concentrationsverhältnisse desselben von Einfluss sein muss, die Verdunstung in seiner Wirkung auf die Vertheilung der einzelnen Substanzen zwischen Blutkörperchen und Serum nicht erkannt ist. Beim Vergleiche der obigen Versuchsprotokolle vor und nach erfolgter Kohlensäureeinleitung gewinnt der Beschauer zweifellos den Eindruck, dass durch die Kohlensäureeinleitung eine Eindickung des Blutes verursacht wurde, und sofern diese mehr auf Kosten des Serum als der Blutkörperchen erfolgt wäre, könnte die relative Volumzunahme der Blutkörperchen vielleicht so nur als Kohlensäurewirkung vorgetäuscht werden.

Nur die Aenderung der Isotonie, sowie die des Salzgehaltes des Kohlensäureserum könnten dieser einfachen Deutung nicht unterordnet werden, und es musste die Aufgabe weiterer Versuche sein, festzustellen, ob und wie stark ein für sauerstoffgesättigtes Blut indifferentes Gas oder Gasgemisch bei gleich starker und gleich lange andauernder Durchleitung eventuell eine Eindickung des Blutes erzeugt, ob diese selbst einen Einfluss auf die Zusammensetzung der einzelnen Bestandtheile des Blutes übt, und ob und in welchem Maasse, falls



dies zutreffen sollte, sich die CO_2-Wirkung von jener eines indifferenten Gases, also von den Folgen der einfachen Eindickung des Blutes unterscheidet.

Zu diesem Zwecke wurden Versuche in der Weise angestellt, dass frisch defibrinirtes Blut einmal nach Einleitung von Kohlensäure und ausserdem in einer zweiten Portion nach Einleitung eines trockenen Luftstromes von annähernd gleicher Stärke, wie der Gasstrom des verwendeten Kohlensäureapparates in der oben genannten Weise neben einander untersucht wurde.

Versuch III. Pferdeblut bei Luftzutritt frisch defibrinirt, wird in 3 Portionen getheilt. Die Portion I wird sofort verarbeitet, durch Portion II wird mittelst eines Blasebalgs durch eine Schwefelsäurevorlage getrocknete Luft durch $^1/_4$ Stunde, und in Portion III durch dieselbe Zeit ein annähernd gleich starker, durch Schwefelsäure getrockneter CO_2-Strom geleitet. Nach Schluss der Viertelstunde werden Portion II und III in derselben Weise untersucht.

Portion I.

Isotonie 0,56 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1065.
Dichte des Serum 1022.
Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 10240000.
N des Blutes 2,7825 Vol.-Proc.
N des Serum 0,8904 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,273 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,2874 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,46215 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 23,78 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 76,22 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 8,07 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 91,93 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 43,35 Proc.
Volum der Körperchen 56,65 Proc.
100 g Blut = 93,89 ccm.
100 g Serum = 97,84 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,3859 g N, den Körperchen 2,3966 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,2003 g ClNa, den Körperchen 0,0871 g ClNa.
In 100 ccm Blut 24,25 g Trockensubstanz und 82,25 g H_2O.
In 100 ccm Serum 8,24 g Trockensubstanz und 93,96 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 3,57 g Trockensubstanz und 40,73 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperchen 20,68 g Trockensubstanz und 41,52 g H_2O.
Volum 1 Blutkörperchens C. 553 cmm.
N 1 Blutkörperch. C. 23,4 mg = 4,23 Vol.-Proc. = 3,86 Gew.-Proc.
ClNa 1 Blutkörperch. C. 0,8 mg = 0,14 Vol.-Proc. = 0,14 Gew.-Proc.

Trockensubstanz 1 Blutkörperchens C. 201 mg = 36,3 Vol.-Proc. = 33,1 Gew.-Proc.

Wassergehalt 1 Blutkörperchens C. 405 mg = 73,2 Vol.-Proc. = 66,9 Gew.-Proc.

Gewicht 1 Blutkörperchens C. 606 mg.

Specifisches Gewicht 1 Blutkörperchens 1095.

Portion II (nach 1/4 stündiger Einleitung trockener Luft).

Isotonie 0,56 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1067.
Dichte des Serum 1024.
Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 10175000.
N des Blutes 3,3395 Vol.-Proc.
N des Serum 0,903 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,294 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,3212 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,4755 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 24,27 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 75,73 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 8,27 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 91,73 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 48,27 Proc.
Volum der Blutkörperchen 51,73 Proc.
100 g Blut = 93,72 ccm.
100 g Serum = 97,65 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,4358 g N, den Körperchen 2,9037 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,2295 g ClNa, den Körperchen 0,0917 g ClNa.
In 100 ccm Blut 25,89 g Trockensubstanz und 80,81 g H_2O.
In 100 ccm Serum 8,46 g Trockensubstanz und 93,94 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 4,08 g Trockensubstanz und 45,34 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperchen 21,81 g Trockensubstanz und 35,47 g H_2O.
Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 508 cmm.
N 1 roth. Blutkörperch. C. 28,5 mg = 5,6 Vol.-Proc. = 5,07 Gew.-Proc.
ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 0,9 mg = 0,17 Vol.-Proc. = 0,16 Gew.-Proc.
Trockensubstanz 1 roth. Blutkörperch. C. 214 mg = 42,1 Vol.-Proc. = 37,9 Gew.-Proc.
Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 348 mg = 68,5 Vol.-Proc. = 62,1 Gew.-Proc.
Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 562 mg.
Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1106.

Portion III (nach 1/4 stündiger Einleitung trockener CO_2).

Isotonie 0,68 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1067.
Dichte des Serum 1026.



Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 8650000.
N des Blutes 3,2445 Vol.-Proc.
N des Serum 1,0122 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,273 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,2925 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,4153 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 24,07 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 75,93 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 8,75 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 91,25 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 36,93 Proc.
Volum der Körperchen 63,07 Proc.
100 g Blut = 93,72 ccm.
100 g Serum = 97,46 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,3738 g N, den Körperchen 2,8707 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,1533 g ClNa, den Körperchen 0,1392 g ClNa.
In 100 ccm Blut 25,68 g Trockensubstanz und 81,02 g H_2O.
In 100 ccm Serum 8,87 g Trockensubstanz und 93,73 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 3,27 g Trockensubstanz und 34,61 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperchen 22,41 g Trockensubstanz und 46,41 g H_2O.
Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 728 cmm.
N 1 roth. Blutkörperch. C. 33,1 mg = 4,5 Vol.-Proc. u. 4,1 Gew.-Proc.
ClNa 1 roth. Blutkörperch. C. 1,6 mg = 0,2 Vol.-Proc. u. 0,2 Gew.-Proc.
Trockensubstanz 1 roth. Blutkörperch. C. 259 mg = 35,5 Vol.-Proc. und 32,5 Gew.-Proc.
Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 536 mg = 73,6 Vol.-Proc. und 67,5 Gew.-Proc.
Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 795.
Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1092.

1 Blutkörperchen in	Portion I	Portion II (Luft)	Portion III (CO_2)
Volum	553	508	728
N	23,4	28,5	33,1
ClNa	0,8	0,9	1,6
Trockensubstanz	201	214	259
Wassergehalt	405	348	536
Gewicht	606	562	795
spec. Gewicht	1095	1106	1092

Veränderung des	Durch den Luftstrom um	Durch den CO_2-Strom um
Volums	9 Proc. Abnahme	31 Proc. Zunahme
Gewichtes	8 = =	31 = =
Stickstoffgehaltes	21 = Zunahme	41 = =
Kochsalzgehaltes	12 = =	100 = =
Trockengehaltes	6 = =	53 = =
Wassergehaltes	15 = Abnahme	32 = =



Das angeführte Versuchsprotokoll zeigt die Wirkung des eindickenden, trockenen Luftstromes und jene des Kohlensäurestromes neben einander.

Die Eindickung des Blutes erzeugt eine Zunahme des specifischen Gewichtes von Blut und Serum, eine Steigerung des Stickstoff-, Kochsalz- und Trockengehaltes beider. Die Isotonie der Blutkörperchen hatte sich nicht verändert. Das Kohlensäureblut liess ausser gewissen den Eindickungserscheinungen analogen, vielleicht mit ihnen identischen Veränderungen noch solche erkennen, welche nunmehr als Kohlensäurewirkung aufgefasst werden müssen, und zwar die Steigerung des specifischen Gewichtes von Blut und Serum, des Stickstoffgehaltes beider, des Kochsalzgehaltes des ersteren und des Trockenrückstandes beider, als dem des einfach eingedickten Blutes analoge, und Zunahme der Isotonie und Verminderung des Salzgehaltes des Serum als der Wirkung der Eindickung entgegengesetzten Veränderungen.

Wie sich die Zusammensetzung der rothen Blutkörperchen unter den genannten Bedingungen ändert, lehren am besten die am Schlusse des Versuchsprotokolls angebrachten zwei Vergleichstabellen. Wir sehen, dass durch die einfache Eindickung nicht nur das Serum, sondern auch die Blutkörperchen betroffen wurden, indem ihr Volum, Gewicht und Wassergehalt ab-, ihr Gehalt an Stickstoff, Kochsalz und Trockensubstanz relativ zugenommen hat und ihr specifisches Gewicht gestiegen ist. Die mit CO_2 behandelten Körperchen haben jedoch durchweg eine Zunahme sowohl in ihrem Volumen und Gewichte, als auch in ihrem Gehalt an Wasser, Trockensubstanz, Kochsalz und N-haltiger Substanz erfahren, so dass ihr specifisches Gewicht gesunken ist.

IV.

Die beobachtete Erscheinung der Quellung der rothen Blutkörperchen unter dem Einflusse der Einleitung der Kohlensäure weckt unser Interesse nach mancherlei Richtung. Vor Allem drängt sich die Frage auf: In welcher Weise bewirkt die Kohlensäure die beschriebenen Veränderungen, wodurch wird der Uebertritt von Salzen, N-haltiger Substanz und Wasser aus dem Serum in das Blutkörperchen verursacht, wo liegt der Ausgangspunkt dieser eigenartigen Erscheinung, und welcher Art ist dieselbe?

Der Umstand, dass die rothen Blutkörperchen im defibrinirten Blute in einer Flüssigkeit suspendirt sind, welche auch ausserhalb des Körpers durch längere Zeit der Blutzelle keinen Farbstoff entzieht, macht es wahrscheinlich, dass sich Serum und endoglobuläre



Flüssigkeit auch ausserhalb des Körpers im osmotischen Gleichgewichte befinden. Wodurch dasselbe erhalten wird, ist nicht ohne Weiteres verständlich.

Der Umstand, dass auch im aseptischen Blute ausserhalb des Körpers nach Tagen Blutkörperchenlösung eintritt, weist darauf hin, dass ausser den rein physikalischen noch anderweitige, wahrscheinlich chemische Bedingungen gegeben sind, welche durch ihre Störung die ersteren zu ändern vermögen. Soweit unsere allerdings noch mangelhaften Kenntnisse über das Kapitel der Diffusion von Flüssigkeiten reichen, werden die osmotischen Vorgänge zwischen zwei Salzlösungen verschiedener Concentration in erster Linie durch die Grösse dieser Differenz und die Beschaffenheit der die beiden Flüssigkeiten trennenden Membran bedingt.

Sehen wir nun, dass, wie dies im Menschen- und Pferdeblut zutrifft, eine endoglobuläre Flüssigkeit mit relativ hohem Gehalt an stickstoffhaltiger Substanz und relativ geringer Concentration an Chloriden einer Flüssigkeit das osmotische Gleichgewicht hält, in welcher weniger und andersartige N-stoffe, hingegen mehr Salz vorhanden ist, so lässt sich diese Erscheinung entweder dahin deuten, dass das Minus an Salzconcentration des Blutkörperchens gegen die Aussenflüssigkeit durch seine Achloride gedeckt wird, oder dass von den im Serum befindlichen relativ grossen Salzmengen nicht sämmtliche für die Osmose in Betracht kommen, also zum Theil durch die vorhandenen Achloride gleichsam gebunden sind.

Für die erstere Annahme, dass die Osmose mit eine Function der Achloride des Serum und der Blutkörperchen darstellt, spricht die Beobachtung am Pferdeblut, wo die isotonische Kochsalzconcentration grösser war als die Kochsalzconcentration, die sich im Serum fand, und umgekehrt scheint die Beobachtung, die ich am Menschenblute wiederholt machte, dass die Concentration des Serum an Kochsalz die isotonische Grenze der Blutkörperchen überstieg, für die zweite Annahme zu sprechen, umsomehr, als wir wissen, dass das Serumglobulin zu seiner Lösung gewisser Salzmengen bedarf. So fand ich z. B. bei einem Versuche mit normalem menschlichen Aderlassblute nach Defibrinirung bei einem Salzgehalt des einzelnen Blutkörperchens von 0,2 Vol.-Proc. die Isotonie desselben mit 0,4 Proc. ClNa und den Salzgehalt des Serum mit 0,62 Vol.-Proc., und bei dem oben angeführten Versuche mit Pferdeblut den Salzgehalt des Blutkörperchens mit 0,14 Vol.-Proc., die Isotonie mit 0,56 Proc. ClNa und den Chlorgehalt des Serum mit nur 0,46 Vol.-Proc. Kochsalz. Es ergiebt sich daraus, dass die isotonische Concentration eines Blutkörperchens nicht nur

durch seinen Salzgehalt bedingt sein kann, sondern dass die Achloride des Blutkörperchens und Serum einen jedoch, wie es scheint, bei verschiedenen Thierspecies nicht immer gleichsinnigen Einfluss auf die Isotonie üben dürften. Ob und in wie weit dies beim Menschen- und Pferdeblut, etwa in chemischen Differenzen der Achloride des Serum und der Körperchen oder der Diffusionsmembranen begründet ist, zu untersuchen, lag nicht im Plan meiner Studien; immerhin ersieht man aus dieser Ueberlegung, wie complicirt die die Isotonie berührenden Momente im Blute verschiedener Thierspecies liegen mögen.

Etwas vereinfacht wird die Uebersicht, wenn wir Differenzen der isotonischen Concentration bei zwei Blutarten desselben Individuums vorfinden, in deren einer wir künstlich eine ihrer Natur nach wenigstens zum Theil bekannte Veränderung der Achloride erzeugt haben. In diesem Falle, wie er bei Durchleitung von Kohlensäure durch oxydirtes Blut und dem Vergleiche desselben mit der ursprünglichen Blutprobe zutrifft, lassen sich Anhaltspunkte darüber erbringen, wo der Angriffspunkt der beobachteten Aenderung der Verhältnisse gelegen sein dürfte. Nachdem eine chemische Wirkung auf die Chloride der Blutkörperchen und des Serum an sich durch die Kohlensäure nicht annehmbar ist, kann nur an eine solche auf die Achloride gedacht und hier drei Möglichkeiten ins Auge gefasst werden. Die durch die Kohlensäure gesetzte Veränderung des Blutes kann primär die Achloride des Serum oder die der Blutkörperchen treffen. Als dritte Möglichkeit wäre eine Veränderung der Membran der rothen Blutkörperchen oder ihres Stromas zu erwägen. Diese sämmtlichen Momente wären im Stande, eine rasche Aenderung des bisherigen Gleichgewichtes zwischen dem Inneren des Blutkörperchens und dem Serum herbeizuführen.

Abgesehen davon, dass Hamburger bereits gezeigt hat, dass sich die osmotische Spannung des Serum und damit auch die der Blutkörperchen durch Kohlensäureeinleitung in Blut nicht wesentlich ändert, spricht auch der folgende Versuch für die gleiche Auffassung.

Versuch. Pleuritisches Transsudat kommt nach erfolgter Gerinnung in die innere Zelle eines Diffusionsapparates, dessen Boden eine dünne Schweinsblase bildet. Kochsalzgehalt des Transsudates 0,728 Vol.-Proc. Es diffundiren aus 50 ccm desselben gegen 200 ccm Wasser innerhalb 24 Stunden 0,1825 g Kochsalz, welche nach Schluss des Versuches in 176 ccm Wasser gelöst sind. Dasselbe Serum nach $^1/_2$ stündiger Kohlensäuredurchleitung gegen dieselbe Membran (wie früher 50 : 200) ergiebt in der Aussenflüssigkeit 0,1942 g Kochsalz in 174 ccm Wasser. Dass die Kohlensäurewirkung an die Blutkörperchen geknüpft ist, lehrt ein weiterer Versuch.

Versuch. Bei Luftzutritt defibrinirtes Hundeblut wird zur Aufstellung einer isotonischen Reihe gegen Kochsalzlösungen in der Weise verändert, dass zu je 10 ccm der verschiedenen Salzlösungen nur 1 Tropfen des Blutes hinzugesetzt wird. Die Gläschen werden umgeschüttelt und durch 1 1/2 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit ergiebt die Ablesung eine Isotonie von 0,48 Proc. ClNa. Nunmehr wird in jedes der Gläschen durch circa 1 Minute ein kräftiger CO_2-Strom eingeleitet. Unter den Augen des Beobachters tritt, noch ehe die Reduction des Farbstoffs eingetreten ist, in den in der isotonischen Reihe bisher ungelöst gebliebenen Blutproben Lösung des Farbstoffs bis zu den Gläschen mit relativ stark concentrirten Salzlösungen auf. Nach abermaliger Sedimentation der nicht in Lösung übergegangenen Blutkörperchen ergiebt die Ablesung jetzt eine Isotonie von 0,62 Proc. ClNa.

Die im ersten Versuche beobachtete Differenz im Verhalten des Serum vor und nach Durchleitung von Kohlensäure ist so geringfügig (0,0117 g), dass sie fast innerhalb der Fehlergrenzen der Titration fällt, und liesse sich, wenn thatsächlich bestehend, vielleicht durch die infolge der Gaseinleitung stattgehabte Eindickung des Serum erklären. Immerhin giebt dieser Versuch keinen Anhaltspunkt dafür, dass das Gas eine nennenswerthe Aenderung der osmotischen Verhältnisse des Serum verursacht. Noch zwingender ist der zweite Versuch. Da man wegen der weitgehenden Verdünnung des Serum des gebrauchten Bluttropfens durch die Salzlösung dessen Einwirkung ausschliessen kann, so spricht dieser Versuch dafür, dass der Angriffspunkt der Kohlensäure nicht im Serum, sondern in den Blutkörperchen zu suchen ist.

In wie weit nun das Moment der Reduction des Farbstoffes in den Körperchen an sich eine Aenderung der Verhältnisse verursachen könnte, zeigt ein weiterer Versuch.

Versuch. Mit defibrinirtem menschlichem Blute werden 2 Reihen entsprechender ClNa-Lösungen beschickt. In beiden senken sich die Blutkörperchen in einer Salzlösung von 0,46 Proc. ClNa, als der niedrigsten, klar zu Boden. Nunmehr wird in die eine der Reihe trockene CO_2, in die 2. trockener Wasserstoff eingeleitet und so in beiden Reduction des Farbstoffs erzielt. Die Wasserstoffreihe wird sofort darauf mit Gummistöpseln dicht verschlossen und beide stehen gelassen. Nach 2 Stunden ergiebt Ablesung der CO_2-Reihe eine Isotonie von 0,68 Proc. ClNa, jene der H-Reihe eine solche von 0,50 Proc. ClNa.

Nachdem also in beiden Reihen eine complete, durch den Spectralapparat nachgewiesene Farbstoffreduction erzielt wurde und in beiden eine Aenderung der isotonischen Concentration gegen das oxydirte Blut nachweisbar war, die mit Kohlensäure behandelte jedoch eine unverhältnissmässig grössere Veränderung erkennen liess, als die Wasserstoffreihe, so ist der Schluss gerechtfertigt, dass nicht die Reduction des Oxyhämoglobins für sich allein die Kohlensäurewirkung auf die

rothen Blutkörperchen ausmacht. Ob die Wasserstoffeinleitung an sich nur durch die Reduction des Blutfarbstoffes gewirkt hat, ist durch diesen Versuch nicht entschieden. Sollte dies der Fall sein, so wäre nur ein kleiner Theil der Kohlensäurewirkung als das Resultat der Farbstoffveränderung aufzufassen.

Hamburger berichtet, dass die Einleitung von Wasserstoff in Blut keine Aenderung der Permeabilität der Blutkörperchen verursacht. Auch ich konnte mich wiederholt überzeugen, dass, wenn man Wasserstoff in Blut einleitet und hierauf mit diesem eine Isotoniebestimmung vornimmt, sich keine Aenderung der isotonischen Concentration gegen die ursprüngliche oxyhämoglobinhaltige Blutprobe erkennen lässt. Der obige Versuch lehrt jedoch, dass Wasserstoffeinleitung in die aufgestellten Blut-Salzmischungen eine geringe Aenderung der Isotonie hervorruft, und es dürfte die Differenz dieser Versuchsresultate in der verschiedenen Versuchsanordnung begründet sein. Vergleichsweise unter denselben Bedingungen eingeleitete Luft ändert den isotonischen Coefficienten nicht.

Aus den mitgetheilten Versuchen ergiebt sich, dass die Kohlensäurewirkung auf das Blut nicht in einer Veränderung des Serum gesucht werden kann, dass ein Theil derselben vielleicht durch die Reduction des Farbstoffes der Körperchen verursacht wird, dass jedoch der Löwenantheil derselben in einer anderen Wirkung auf die rothen Blutkörperchen gesucht werden muss. Nachdem überdies eine für die Erklärung der Quellung wesentliche chemische Wirkung der Kohlensäure auf den der Diffusion unterworfenen Inhalt der rothen Blutkörperchen ohne Aenderung der osmotischen Spannung derselben (Hamburger) kaum annehmbar ist, so bleibt die dritte Annahme einer primären Läsion der Membran oder des Gerüstes der rothen Blutkörperchen zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen übrig. Hamburger vertritt, wie es scheint, gleichfalls implicite diese Ansicht, wenn er von einer Aenderung der Permeabilität der rothen Blutkörperchen durch die Kohlensäure spricht. Es wäre dann die beobachtete Quellung der Blutkörperchen durch Kohlensäurewirkung in erster Linie als eine durch Membran- oder Gerüstveränderung bedingte, nicht capilläre Imbibition ohne Veränderung der osmotischen Spannung der Blutkörperchen und des Serum vorstellbar.

V.

Die Veränderung der durch Kolensäurewirkung gequollenen Blutkörperchen ist jedoch, was mir von Bedeutung zu sein scheint, reparabel.



Betreffs der isotonischen Zahl und der Zusammensetzung des Serum hat dies bereits Hamburger gezeigt, wobei er auch hervorhebt, dass eine vollständige Wiederherstellung der ursprünglichen quantitativen Verhältnisse nach neuerlicher Lufteinleitung in das durch Kohlensäure reducirte Blut nicht vollständig eintritt. Der innige Zusammenhang, welcher zwischen isotonischer Zahl, Blutkörperchenvolum und seinem Gehalt an Wasser, Salzen u. s. w., wie oben gezeigt, besteht, liess erwarten, dass auch ein Abschwellen der nach Kohlensäureeinleitung neuerdings oxydirten Blutkörperchen nachweisbar sein werde.

Versuch. Frisch bei Luftzutritt defibrinirtes Pferdeblut wird in 2 Portionen getheilt. Portion I wird in der gebräuchlichen Weise sofort verarbeitet, durch Portion II wird ein trockener CO_2-Strom durch 1/4 Stunde hindurchgeleitet, und nach Schluss derselbe Portion II in zwei gleiche Theile getrennt. Durch IIa wird nun nochmals durch 1/4 Stunde trockene CO_2 hindurchgeschickt, während man durch Portion IIb durch dieselbe Zeit einen trockenen Luftstrom streichen lässt.

Portion I.

Isotonie 0,52 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1074.
Dichte des Serum 1025.
Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 9975000.
N des Blutes 3,171 Vol.-Proc.
N des Serum 0,9576 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,231 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,3159 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,4553 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 23,44 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 76,56 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 8,57 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 91,43 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 31,73 Proc.
Volum der Körperchen 68,27 Proc.
100 g Blut = 93,11 ccm.
100 g Serum = 97,65 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,3038 g N, den Körperchen 2,8672 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,1444 g ClNa, den Körperchen 0,1715 g ClNa.
In 100 ccm Blut 25,17 g Trockensubstanz und 83,22 g H_2O.
In 100 ccm Serum 8,77 g Trockensubstanz und 93,63 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 2,78 g Trockensubstanz und 29,70 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperchen 22,39 g Trockensubstanz und 52,52 g H_2O.

Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 683 cmm.

N 1 roth. Blutkörperch. C. 28,6 mg = 4,1 Vol.-Proc. = 3,8 Gew.-Proc.

ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 1,7 mg = 0,23 Vol.-Proc. = 0,22 Gew.-Proc.

Trockensubstanz 1 rothen Blutkörperch. C. 224 mg = 32,8 Vol.-Proc. = 29,8 Gew.-Proc.

Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 526 mg = 76,8 Vol.-Proc. = 70,2 Gew.-Proc.

Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 750 mg.

Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1098.

Portion IIa (durch 1/2 Stunde CO_2 durchgeleitet).

Isotonie 0,64 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1075.
Dichte des Serum 1027.
Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 8925000.
N des Blutes 3,361 Vol.-Proc.
N des Serum 0,9744 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,1386 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,3159 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,3802 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 23,48 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 76,52 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 9,36 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 90,64 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 16,58 Proc.
Volum der Blutkörperchen 83,42 Proc.
100 g Blut = 93,03 ccm.
100 g Serum = 97,37 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,1615 g N, den Körperchen 3,1995 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,063 g ClNa, den Körperchen 0,2529 g ClNa.
In 100 ccm Blut 25,23 g Trockensubstanz und 82,25 g H_2O.
In 100 ccm Serum 9,61 g Trockensubstanz und 93,08 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 1,59 g Trockensubstanz und 15,93 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperch. 23,64 g Trockensubst. u. 66,32 g H_2O.
Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 934 ccm.
N 1 roth. Blutkörperch. C. 35,8 mg = 3,8 Vol.-Proc. = 3,5 Gew.-Proc.
ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 2,8 mg = 0,3 Vol.-Proc. = 0,27 Gew.-Proc.
Trockensubstanz 1 roth. Blutkörperch. C. 264 mg = 28,2 Vol.-Proc. = 26,2 Gew.-Proc.
Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 743 mg = 73,7 Vol.-Proc. = 79,5 Gew.-Proc.
Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 1007 mg.
Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1078.



Portion IIb (durch 1/4 St. CO_2, hierauf durch 1/4 St. Luft durchgeleitet).

Isotonie 0,54 Proc. ClNa.
Dichte des Blutes 1075.
Dichte des Serum 1027.
Zahl der rothen Blutkörperchen pro Cubikmillimeter 9120000.
N des Blutes 3,381 Vol.-Proc.
N des Serum 1,0248 Vol.-Proc.
N des verdünnten Serum 0,3024 Vol.-Proc.
ClNa des Blutes 0,3203 Vol.-Proc.
ClNa des Serum 0,4446 Vol.-Proc.
Trockengehalt des Blutes 23,54 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Blutes 76,46 Gew.-Proc.
Trockengehalt des Serum 9,04 Gew.-Proc.
Wassergehalt des Serum 90,96 Gew.-Proc.

Berechnung.

Volum des Serum 41,84 Proc.
Volum der Körperchen 58,16 Proc.
100 g Blut = 93,03 ccm.
100 g Serum = 97,37 ccm.
In 100 ccm Blut im Serum 0,4287 g N, den Körperchen 2,9523 g N.
In 100 ccm Blut im Serum 0,186 g ClNa, den Körperchen 0,1342 g ClNa.
In 100 ccm Blut 25,30 g Trockensubstanz und 82,18 g H_2O.
In 100 ccm Serum 9,28 g Trockensubstanz und 93,41 g H_2O.
In 100 ccm Blut im Serum 3,88 g Trockensubstanz und 39,08 g H_2O.
In 100 ccm Blut in den Körperchen 21,42 g Trockensubstanz und 43,10 g H_2O.
Volum 1 rothen Blutkörperchens C. 637 cmm.
N 1 roth. Blutkörperch. C. 32,3 cmm = 5,0 Vol.-Proc. = 4,5 Gew.-Proc.
ClNa 1 rothen Blutkörperchens C. 1,4 cmm = 0,21 Vol.-Proc. = 0,19 Gew.-Proc.
Trockensubstanz 1 rothen Blutkörperchens C. 234 cmm = 36,7 Vol.-Proc. = 33,1 Gew.-Proc.
Wassergehalt 1 rothen Blutkörperchens C. 472 cmm = 74,0 Vol.-Proc. = 66,9 Gew.-Proc.
Gewicht 1 rothen Blutkörperchens C. 706.
Specifisches Gewicht 1 rothen Blutkörperchens 1108.

Blutkörperchen in	Portion I frisch defibrinirt	Portion Ia defibrinirt 1/2 St. CO_2 durchgeleitet	Portion IIb 1/4 St. CO_2, hierauf 1/4 St. Luft
Volum	683	934	637
N	28,6	35,8	32,3
ClNa	1,7	2,8	1,4
Trockensubstanz	224	264	234
Wassergehalt	526	743	472
Gewicht	750	1007	706
Spec. Gewicht	1098	1078	1108

Der mitgetheilte Versuch hat in Uebereinstimmung mit Hamburger's Angaben ergeben, dass neuerliche Lufteinleitung in durch CO_2 verändertes Blut die ursprüngliche isotonische Zahl annähernd wiederherstellt, ferner, dass der procentische Salzgehalt des Serum wieder steigt und seine Trockensubstanz wieder abnimmt.

Die übrigen Veränderungen, welche die Blutportion IIb gegen I in diesem Versuche zeigt, lassen sich unschwer nach den oben mitgetheilten Versuchen über die Wirkung eines indifferenten trockenen Luftstromes auf Blut als Eindickungserscheinungen erkennen. Interessant ist nun das Resultat der Berechnung, indem es darthut, dass alle jene Veränderungen, welche die CO_2 qua se hervorgerufen hat, in der Portion IIb wieder geschwunden sind, das Blutkörperchenvolum, sein Salz- und Wassergehalt, sowie sein Gewicht wieder abgenommen haben.

Die oben als Wirkung der Eindickung erkannten Veränderungen des Blutkörperchens, die Zunahme seines specifischen Gewichtes und die Abnahme seines Wassergehaltes unter das ursprüngliche Niveau finden sich jedoch in dem Blute, durch welches ein Gasstrom $^1/_2$ Stunde gestrichen hatte, wieder.

Aus den mitgetheilten Versuchen ergiebt sich also, dass die rothen Blutkörperchen durch CO_2einleitung in Blut durch Aufnahme von Wasser, Salz und Trockensubstanz auf Kosten des Serum eine Volumszunahme erfahren, welche durch neuerliche Luftdurchleitung wieder annähernd auf das ursprüngliche Niveau herabgedrückt werden kann; die Ursache dieser Erscheinung kann, wenn überhaupt, nur zum geringeren Theil in der Reduction des Farbstoffes, zum grösseren in einer noch unaufgeklärten Wirkung der CO_2 auf andere Bestandtheile des Blutkörperchens, vielleicht ihre Membran oder ihr Stroma gesucht werden.

VI.

Unser Interesse ist nach Feststellung dieser Thatsachen in erster Linie darauf gerichtet, ob dieselben auch für das im lebenden Körper kreisende Blut Geltung haben. Zwar kann man nicht erwarten, die constatirten Differenzen zwischen künstlich oxydirtem und reducirtem im natürlich arteriellen und venösen Blute in gleichem Grade ausgeprägt wiederzufinden, trotzdem wären solche, wenn auch in engeren Grenzen, zu erwarten. Thatsächlich ist es Hamburger auch gelungen, an der Hand einschlägiger Versuche Daten zu erbringen,



welche, wie gezeigt werden soll, das Zutreffen der von mir beobachteten Erscheinungen auch für das natürlich arterielle und venöse Blut wahrscheinlich machen.

Der wichtigste Befund Hamburger's scheint mir in dieser Richtung eine verschiedene isotonische Concentration von natürlich arteriellem und venösem Blute zu sein.

So fand er [1]) bei Pferdeblut einmal die allerdings geringe Differenz von 0,61 und 0,62 Proc. ClNa, ein andermal [2]) constatirte er jedoch zwischen venösem und arteriellem Blut, sofern sie ohne Luftzutritt defibrinirt worden waren, 0,73 resp. 0,71 Proc. ClNa als isotonische Salzlösungen, also stets eine Steigerung der isotonischen Zahl für das venöse Blut gegen das arterielle, ebenso wie auch das durch Kohlensäure künstlich reducirte Blut stets eine höhere isotonische Concentration gezeigt hatte.

Eigene Beobachtungen in dieser Richtung haben mir Hamburger's Befunde bestätigt. Nicht defibrinirtes Carotisblut direct aus einer in das Gefäss eines Kaninchens eingebundenen Glascanüle in die bezüglichen Salzlösungen tropfenweise eingelassen, ergab nach leichtem Umschütteln eine Isotonie von 0,48 Proc. ClNa. Der V. jugularis des Thieres, welche vorher nicht comprimirt worden war, wurde hierauf durch Punction mit einer Pravaz'schen Spritze 1 ccm Blut entnommen und dasselbe gleichfalls tropfenweise in entsprechende Salzlösungen gebracht, Isotonie 0,5 Proc. ClNa. Nunmehr wurde das Thier durch Compression der Trachea dyspnoisch gemacht; während der Erstickungskrämpfe Punction der V. jugularis der anderen Seite, Isotonie dieses Blutes 0,52 Proc. ClNa.

Wenn diese Befunde schon eine Analogie zwischen natürlich und künstlich venös und arteriell gemachtem Blute enthalten, so wird dieselbe durch nachfolgende Befunde Hamburger's und von mir noch unterstützt. Ersterer fand den procentischen Gehalt des Serum an Trockensubstanz im venösen Blute stets höher als im arteriellen. So fand er (l. c. S. 161) nach Defibrinirung ohne Luftzutritt 8,4 Vol.-Proc. für venöses und 8,368 für arterielles.

Meine Befunde schliessen sich jenen Hamburger's völlig an. Carotis- und Jugularisblut eines Kaninchens wurden in zwei kleinen Porzellanschalen direct aufgefangen und der Gerinnung überlassen. Das vom Blutkuchen spontan ausgepresste, völlig klare Serum ergab

1) Zeitschr. f. Biologie. N. F. X. S. 406.
2) Du Bois Archiv. 1893. Physiol. Abtheilung. Suppl.-Bd. S. 157.



für das venöse Blut einen Trockenrückstand von 8,64 Gew.-Proc., für das arterielle einen solchen von 8,48 Gew.-Proc., also ebenso, wie es im CO_2-Blute gefunden wurde, eine procentische Steigerung seines Trockenrückstandes im venösen. Doch auch für die Chloride hat Hamburger das gleiche Verhalten im natürlich arteriellen und venösen Blutserum gefunden, als wie es von ihm und mir im künstlich reducirten resp. oxydirten Blute gefunden wurde. So fand er (l. c. S. 162) im Serum des bei Luftabschluss defibrinirten venösen Blutes Chloride im Werthe von 99,8 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$ = 0,58383 Proc. ClNa und in dem gleichsinnig defibrinirten arteriellen solche im Werthe von 100,34 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$ = 0,604 Proc. ClNa.

Alle diese Befunde spiegeln im engeren Rahmen die Differenzen wieder, welche, wie oben gezeigt, das künstlich arterialisirte und künstlich venös gemachte Blut auszeichnen und die, wie erörtert wurde, direct auf Kohlensäurewirkung auf die Blutkörperchen zurückzuführen sind. Es ist unter diesen Umständen mehr als wahrscheinlich, dass auch die als Begleiterscheinung dieser Veränderungen erkannte Quellung der Blutkörperchen auch im natürlich venösen Blute, allerdings innerhalb der entsprechenden Grenzen, besteht. Wenn es nicht immer gelingt, durch neuerliche Lufteinleitung die ursprünglichen Verhältnisse genau wieder herzustellen, so muss dies im Versuche liegen und kann für den athmenden Körper keine Geltung haben. Hier muss nur schon deshalb, weil die Differenzen zwischen arteriellem und venösem Blute unter normalen Bedingungen einen constanten Werth darstellen, die Restitution des venösen Blutes durch neuerliche Sauerstoffaufnahme eine vollständige sein. Zudem stellt der Versuch im Vergleiche mit den Zuständen im lebenden Körper einen extremen Grenzfall dar.

Es strömen also die Blutkörperchen, mit Sauerstoff beladen, aus den Lungen zum Herzen, um, von hier in die Gewebe geschleudert, unter Abgabe von Sauerstoff und Aufnahme von Kohlensäure anzuschwellen und um neuerdings in die Lungen zurückgekehrt unter Kohlensäureabgabe ihr Volum zu verkleinern. Volumsveränderungen von Drüsenzellen, ihr Anschwellen während und ihr Abschwellen nach Schluss der Secretion sind als morphologischer Ausdruck der in dem Organe ablaufenden chemischen und physikalischen Vorgänge durch Heidenhain's, Biedermann's u. A. Arbeiten längst bekannt. Die beobachtete Quellung der Blutkörperchen könnte zu diesen Vorgängen in Analogie gebracht werden, und wenn man die Lungen häufig eine Kohlensäuredrüse nennt, so würden sich die rothen Blutkörperchen wie ihre Drüsenzellen verhalten.

Nach den vorliegenden Untersuchungsresultaten war es naheliegend, auch gewisse gasförmige Blutgifte, wie das CO, den Arsen- und Schwefelwasserstoff, betreffs ihres Einflusses auf das Volum der Blutkörperchen zu untersuchen. Die bezüglichen Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, und ich behalte mir vor, über dieselben später zu berichten.

Wien, December 1894.

XXI.

Aus der bacteriologischen Abtheilung des Laboratoriums der med. Klinik zu Strassburg i. E.

Ueber den Pneumothorax ohne Perforation.

Von

Dr. E. Levy,
Privatdocent.

Wir verdanken die erste genauere Kenntniss der Symptome des Pneumothorax den denkwürdigen Arbeiten Laennec's. Der geniale Entdecker der Auscultation unterscheidet zwei Formen dieser Erkrankung: er nimmt einmal einen symptomatischen Pneumothorax an, in Scene gesetzt durch irgend eine Perforation, welche die Pleurahöhle in Verbindung bringt mit der Atmosphäre, und weiterhin einen essentiellen Pneumothorax, der erzeugt werden soll durch Gassecretion innerhalb des geschlossenen Pleurasackes. Der essentielle Pneumothorax kann unter drei verschiedenen Bedingungen auftreten: entweder es handelt sich um eine einfache Gassecretion, oder aber dieselbe vergesellschaftet sich mit einem pleuritischen Exsudat, oder endlich ist die Gasbildung Folge der Zersetzung eines Pleuraergusses.

Die Ansicht von Laennec ist in der weiteren Ausbildung der Lehre des Pneumothorax nicht so ganz bestätigt worden. Proust, der den essentiellen Pneumothorax zum Gegenstand seiner Dissertation machte, kommt zum Schluss, dass diese Varietät nicht existirt. Jaccoud, der sich später mit derselben Frage beschäftigte, betont die Möglichkeit, dass ein in den Pleuraraum ergossenes Exsudat sich putrid zersetzen könne (Pneumothorax pleurétique).

In Deutschland haben hauptsächlich Biermer und Senator die Anschauung vertreten, dass aus Exsudaten in anscheinend geschlossener Pleurahöhle durch Mitwirkung von Mikroorganismen sich Gas zu entwickeln vermöchte.

Auch Oppolzer spricht sich ebendahin aus.

Bindende Beweise für diese Annahme sind jedoch keineswegs erbracht worden. In den ausführlicheren Abhandlungen der letzten Jahre über Pneumothorax finden wir Folgendes.

Eichhorst meint, dass sich noch immer die Ansichten darüber unvermittelt gegenüberstehen, ob sich durch Zersetzung eines eitrigen Exsudates in der Pleurahöhle Gase entwickeln und dadurch zu Pneumothorax führen könnten. Strümpell hält ein derartiges Ereigniss, wenn es überhaupt vorkommt, für äusserst selten. C. Gerhardt schreibt: Die Gasentwicklung aus zersetztem Pleuraexsudat kann stattfinden. Die Frage, ob die Zersetzungserreger durch irgend ein Loch der Pleura hereingekommen seien, oder ob sie auf natürlichen Wegen in die unverletzte Pleura gelangen können, wird verschieden beantwortet. Netter leugnet den Pneumothorax ohne Perforation. O. Rosenbach sagt: Jedenfalls sind bis jetzt sichere Beweise für die Annahme der Entstehung des Pneumothorax durch eine Art von Gassecretion nicht erbracht, und alle diesbezüglichen complicirten Beobachtungen sind mit Vorsicht aufzunehmen. Gegen die Möglichkeit der Gasentwicklung in den Exsudaten der Pleurahöhle will er jedoch nichts Wesentliches einwenden.

Die Frage ist also, wie wir sehen, keineswegs geklärt. Wir begegnen zwar bei einigen Autoren der Aufstellung eines idiopathischen Pneumothorax, hervorgerufen durch Zersetzung der in die Pleura ergossenen Flüssigkeit. Bewiesen ist jedoch diese Annahme nicht. Bei der praktischen wie theoretischen Wichtigkeit des Gegenstandes sei es mir deshalb gestattet, einen Fall mitzutheilen, der, wie ich glaube, ein Beispiel dafür bietet, dass ein Pneumothorax ohne Perforation vorkommt.

Die Krankengeschichte, der autoptische und insbesondere der bacteriologische Befund lassen wohl kaum eine andere Deutung zu.

Der Kranke, welcher den Gegenstand dieser Beobachtung bildet, wurde mir in liebenswürdigster Weise von Herrn Spitalarzt Dr. Münch zur Disposition gestellt. Ihm sowohl wie seinem Assistenten Herrn Dr. Belin bin ich hierfür zu warmem Danke verpflichtet.

B. M., 48 Jahre alt, Bergarbeiter. Keine hereditäre Belastung. Mit 38 Jahren hatte Patient Malaria. Die jetzige Erkrankung begann Anfang August 1894 mit Seitenstechen links, Husten, Fieber. Niemals Blutspucken.

Die Untersuchung am 10. August ergiebt eine linksseitige Pleuritis.

Die absolute Dämpfung reicht hinten bis zur Höhe des 5. Brustwirbels. Herz nicht verlagert. Rechte Lunge bietet nichts Abnormes.

17. August. 1. Punction: Es werden 2 Liter einer klaren Flüssigkeit entleert. Die Flüssigkeit ersetzt sich jedoch sehr rasch wieder, und Patient muss bis zum 2. November noch 5 mal punctirt werden. Es be-

steht leichtes Fieber. Das schleimige Sputum, welches zu wiederholten Malen untersucht wurde, enthält keine Tuberkelbacillen. Urin klar, kein Eiweiss.

Am 8. November, eine Woche nach der letzten Punction, zeigt sich mit einem Male das Krankheitsbild verändert. Von der Höhe des achten Brustwirbels ab bis zum unteren Lungenrand ist der Percussionsschall sehr laut, tympanitisch, mit metallischem Beiklang. Dieser tympanitische Schall erstreckt sich bis zur hinteren Axillarlinie und grenzt sich dort deutlich ab. Vesiculärathmen schwach, aus der Ferne kaum hörbar. Keine Rasselgeräusche.

10. November. Der laute Schall reicht bis in die Magengegend. Athmungsgeräusch leicht amphorisch. Die Stäbchenpercussion lässt bei gleichzeitiger Auscultation Metallklang wahrnehmen. Herz verschoben, rechte percutorische Herzgrenze fällt mit dem rechten Sternalrand zusammen. Bei Lageveränderungen des Kranken ist der Wechsel der Dämpfungsgrenze vorn recht prägnant. Während im Liegen nur die unteren Lungenpartien leicht gedämpft erscheinen, steigt beim Aufrechtsitzen des Patienten die Dämpfung bis zum oberen Rand der 3. Rippe. Keine Succussio Hippocratis. Temperatur zeigt in der letzten Zeit Typus inversus. Morgens 39 und darüber, Abends ist sie normal, nicht selten sogar subnormal.

16. November. Hinten links unten im 8. Intercostalraum, wo die Percussion leicht tympanitisch gedämpften Schall ergiebt, wird eine aseptische Probepunction in der Axillarlinie ausgeführt. Dieselbe fördert ein leicht getrübtes seröses Exsudat zu Tage, das sofort bacteriologisch, und zwar sowohl aerob wie anaerob verarbeitet wird.

20. November. Wegen Dyspnoe wird noch einmal Punction vorgenommen und dabei 200 ccm Flüssigkeit gewonnen. Man schliesst sogleich eine Auswaschung der Pleurahöhle mit 1500 ccm einer 1 proc. Borsäurelösung an.

Die Erleichterung, welche hierdurch geschaffen wird, ist aber wiederum nur eine vorübergehende, und so entschliesst man sich denn zur Empyemoperation, die am 24. November von Herrn Prof. Boeckel ausgeführt wird.

In der Axillarlinie wird ein 4—5 cm grosses Stück der 7. Rippe resecirt. Nach Eröffnung der Pleura entleeren sich circa 2 Liter einer opaken Flüssigkeit, von der jetzt wiederum ein Theil unter allen Cautelen zu aeroben und anaeroben Culturen verwendet wird. Die Pleurahöhle ist mit grauen, speckigen Membranen austapeziert. Einführung von 2 Drains, aufsaugender Verband.

Die erste Zeit nach der Operation fühlt sich Patient entschieden etwas leichter. Der Verband wird täglich gewechselt und jedes Mal die Pleura mit schwacher Borlösung ausgespült. Sehr bald aber beginnt der Kranke zu verfallen; es stellt sich abendliches geringes Fieber ein, 38—39, der Puls wird sehr frequent. Jede Nahrungsaufnahme wird verweigert, und schliesslich erfolgt am 7. December der Exitus.

Autopsie. Prof. Dr. v. Recklinghausen.

Schlechte Ernährung, grosse Blässe, Trockenheit der Haut, schwach entwickelte Musculatur. An der 7. Rippe, in der Axillarlinie eine Incisions-

wunde, über 7 cm lang, die direct in den Thorax führt. Ein 4,5 cm grosses Stück der Rippe ist resecirt. Die Wundränder etwas eingetrocknet. Die Umgebung zeigt sich graugrün verfärbt. In den Thorax schiebt man medianwärts eine Sonde bis auf 10 cm vor. Thorax ist nach rechts gebogen, Wirbelsäule nach rechts convex. Die Bauchdecken zeigen sich etwas eingezogen; in der Bauchhöhle befinden sich über 100 cm gelber, etwas röthlicher seröser Flüssigkeit, mit einigen Flocken untermischt. Dünndarm wenig contrahirt, auf demselben ein kleines gelbes Knötchen. Die Milz erreicht den Rand des Rippenbogens, die Leber ist herabgedrängt. In der Tiefe des Douglas finden sich auf der Serosa reichliche weissliche Knötchen und eine Insel aus röthlichem Gewebe eingelagert. In noch reichlicherer Zahl trifft man diese Knötchen auf der Unterseite des Zwerchfells.

Im rechten Thoraxraum röthlich-gelbe Flüssigkeit, die in den unteren Partien mehr blutig wird. Die ganze Quantität beträgt über 1,5 Liter. Die linke Lunge steht sehr weit vom Thorax ab, die rechte weniger. Im Herzbeutel 150 ccm trüber, leicht flockiger, röthlicher Flüssigkeit; auf dem Pericard. viscerale und parietale, besonders links, fibrinöse Anflüge. Auf der linken Pleura findet sich ein dicker Belag von blaugrüner Farbe mit fadem Geruch. In den unteren Theilen des Thorax trifft man bräunliche, sehr trübe eitrige Massen, die alle diesen faden Geruch nach Schimmel aufweisen.

In der Herzbeutelflüssigkeit sind dann noch gallertige, offenbar fibrinöse Massen. Alter Sehnenfleck auf dem rechten Ventrikel. Herzfleisch braun, Klappen normal.

Als die Luftwege beim Herausnehmen nach unten gehalten werden, fliesst gelbe Flüssigkeit heraus. Trachea und Larynx blass, dicke eitrige Massen im Sinus pyriformis. Bräunlicher Belag auf der Zunge. Im oberen Theil der rechten Lunge ein derber eigrosser Herd, darin weissliche käsige Massen. Keine deutlichen Knötchen vorhanden.

Milz 15 : 8,5 : 3,5; auf dem Schnitt etwas stark körnig.

Auf der Oberfläche der Nieren prominiren zahlreiche weisse Knötchen, auf dem Schnitt in den Markkegeln Streifen von weisser Farbe, aber nicht von deutlich käsiger Beschaffenheit. Meist sind die Knötchen von Stecknadelkopfgrösse, wenige haben einen Hof; nirgends stehen sie in Reihen.

Der Magen stark contrahirt, enthält wenig gallenbraune, schleimige Flüssigkeit.

Leber zeigt starke Respirationsfurche, rechter Lappen etwas dick, Gewebe stark braun, centrale Fläche der Acini roth, eingesunken. Keine Knötchen zu sehen.

Blasenschleimhaut braun gefärbt, Urin dunkel.

Die von Herrn Prof. v. Recklinghausen nach der eigentlichen Section noch vorgenommene genaue Untersuchung der linken Lunge und ihrer Beläge ergiebt einen kleinen käsigen Herd im unteren Lappen, nirgends eine Verletzung der Pleura. Nach einer mündlichen Rücksprache mit meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof.

v. Recklinghausen, dem ich hierfür an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche, hält derselbe es nicht für wahrscheinlich, dass eine Läsion der Pleura etwa stattgefunden, die, bereits vernarbt, bei der Autopsie nicht hätte erkannt werden können.

Bacteriologisch wurde das pleuritische Exsudat 2 mal während des Lebens des Patienten untersucht. Das erste Mal wurde Material durch eine aseptische Probepunction, das zweite Mal bei der Operation gewonnen. Wie schon erwähnt, nahm ich immer Rücksicht auf das eventuelle Vorkommen von anaeroben Mikroorganismen. Ein Fall, den ich kurz vorher auf der medicinischen Klinik zu beobachten Gelegenheit hatte, gab mir hierzu die Veranlassung. Es handelte sich um einen circumscripten Pyopneumothorax bei einer jungen Frau in Puerperio, wo die in gewöhnlicher Weise angestellte bacteriologische Untersuchung vollständig resultatlos verlief. Trotzdem sprach das klinische Krankheitsbild mit grösster Wahrscheinlichkeit dafür, dass sowohl Tuberculose als auch eine Lungenperforation auszuschliessen sei. Auch in dem jetzigen Fall war der Verlauf entschieden ein ungewöhnlicher. Wir haben gesehen, dass der Pneumothorax erst ein volles Vierteljahr nach dem ersten Auftreten der pleuritischen Symptome in die Erscheinung trat, dass die Durchforschung des Auswurfes nach Tuberkelbacillen immer ein negatives Resultat lieferte. Dies musste unbedingt in Anbetracht unserer früheren Erfahrungen unsere Aufmerksamkeit erregen. Und wie sehr wir mit dem Anlegen von anaeroben Culturen Recht hatten, das bewies der Erfolg. Es gelang uns jedes Mal, aus dem Exsudat ein anaerobes Mikrobion in Reincultur zu gewinnen. Dies Mikrobion stellt sich dar als ein kurzes dickes plumpes Stäbchen mit abgerundeten Enden. Es ist vollständig unbeweglich. Meist liegen die Bacillen zu zweien, nicht selten auch zu grösseren und kleineren Fadenverbänden angeordnet. Sporenbildung konnte ich nicht beobachten. Die Stäbchen färben sich sehr leicht mit allen Anilinfarbstoffen. Gram positiv. Der Bacillus gedeiht am üppigsten in 2 proc. Traubenzuckeragar bei Brütofentemperatur; er kommt aber auch bei Zimmertemperatur noch fort. Bei 37° geht das Wachsthum mit ausserordentlich lebhafter Gasbildung einher. Die ganze Agarsäule ist von Gasblasen durchsetzt, in manchen Röhrchen zeigt sie sich in mehrere weit von einander getrennte Stücke zerrissen. Traubenzuckerbouillon erweist sich ebenfalls als ein guter Nährboden, sie wird nach 24 Stunden schwach getrübt und zeigt an ihrer Oberfläche deutliches Schäumen, Moussiren. Die Bouillonculturen besonders bieten eine eigenthümliche, schleimige, fadenziehende Consistenz dar, wie man sie bei kapseltragenden Bacterien sonst zu beobachten

pflegt. Doch erfreut sich unser Bacillus nicht des Besitzes einer deutlichen Hülle. Pathogen erweist sich das Mikrobion in erster Linie für das Meerschweinchen. Bei subcutaner oder intraperitonealer Injection von 0,25—0,5 ccm einer 24stündigen Bouilloncultur gehen die Thierchen nach 1—2, höchstens 4 Tagen zu Grunde. Es kommt an der Impfstelle zur Bildung eines serösen, röthlich gefärbten, aber niemals eitrigen Exsudates, das mit zahlreichen Gasblasen durchsetzt ist. In demselben wimmelt es von Bacterien und Bacterienfäden. Bei einem Meerschweinchen gelang es mir, im Blute spärliche Bacillen aufzufinden.

Der geschilderte gasbildende, anaerobe Bacillus ist zuerst wohl von mir in einem Gasabscess, der von einer rechtsseitigen Parametritis post puerperium ausging, gesehen und beschrieben worden. E. Fraenkel-Hamburg hat ihn dann in 4 Fällen sogenannter Gasphlegmone wiedergefunden und ihn zum Gegenstand einer ausgezeichneten Monographie gemacht. Bei Fraenkel finden wir die biologischen Verhältnisse genau studirt; ich habe deshalb oben bei der Kennzeichnung des Mikroorganismus mich kurz fassen und auf das Nothwendigste beschränken dürfen. Wie in meiner Beobachtung von Gasabscess, so züchtete auch Fraenkel in 3 von seinen Fällen den Bacillus in Mischinfection mit den bekannten Eitererregern. Nur in einem Fall, bei einem Cholerakranken, bestand eine ausschliessliche Infection mit dem anaeroben Bacterium, wobei es innerhalb 2 Tage zu einem acuten Emphysem der ganzen rechten unteren Extremität kam.

Unser Bacillus bildet also in den Culturen sowohl wie im Thierexperiment, beim Meerschweinchen, Gas. Er ist, darüber kann nach den Beobachtungen von mir und Fraenkel gar kein Zweifel bestehen, der Erreger von Gasabscess und Gasphlegmone.

Nichts steht also weiter meines Erachtens im Wege, ihn auch in meinem letzten Falle verantwortlich zu machen für die Gasentwicklung, welche im Pleuraraum stattgefunden hat. Wir hatten bei unserem Patienten zunächst eine einfache seröse Pleuritis vor uns, wahrscheinlich tuberculöser Natur. Nach mehreren Wochen gesellen sich plötzlich ganz unerwartet die Symptome eines Pneumothorax hinzu. Die Probepunction ergiebt immer noch ein seröses Exsudat. Dieses birgt ein anaerobes gasbildendes Mikrobion, dasselbe, welches als der Erreger der sogenannten Gasphlegmonen anzuschuldigen ist. Auf Grund unseres bacteriologischen Befundes haben wir dann keinen Augenblick gezaudert, noch intra vitam die Diagnose auf Seropneumothorax ohne vorausgegangene Lungenperforation zu

stellen. Der Pneumothorax stellt sicherlich hier den Ausdruck einer Secundärinfection dar, die zu der ursprünglichen Pleuritis hinzugekommen ist. Wie dieselbe zu Stande gekommen, auf welchem Wege das anaerobe Bacterium in die Pleurahöhle gelangt ist, darüber kann man nur Vermuthungen aussprechen. Jedenfalls besteht die ursprüngliche Ansicht von Laennec zu Recht: Es giebt einen Pneumothorax ohne Lufteintritt von aussen, allerdings ist derselbe selten. Ganz und gar aber darf man ihn bei der Stellung der Diagnose nicht ausser Acht lassen. Die bacteriologische Untersuchung, die selbstverständlich in derartigen Fällen immer auf Anaerobiose Rücksicht nehmen muss, leistet bei der Erkennung wohl unentbehrliche Dienste.

Literaturverzeichniss.

Biermer, Ueber Pneumothorax. Schweizer. Zeitschr. f. Heilkunde. II. 1863.
Eichhorst, Handbuch der spec. Pathologie und Therapie.
Fraenkel, F., Ueber die Aetiologie der Gasphlegmonen. Centralbl. f. Bacter. Bd. XIII. Nr. 1 und Ueber Gasphlegmonen. Hamburg 1893.
Gerhardt, C., Die Pleuraerkrankungen. Deutsche Chirurgie. 43. Lief. 1892.
Jaccoud, Du pneumothorax sans perforation. Gaz. hebdom. de méd. et de chirurgie 1864. Nr. 5 u. 6.
Laennec, Auscultation t. II. 1837. 4. edit.
Levy, E., Ueber einen Fall von Gasabscess. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXXII.
Netter, Pneumothorax in Traité de médecine von Charcot, Bouchard, Brissaud. 1893. Bd. IV.
Oppolzer, Klinische Vorlesungen über Pneumothorax. Wien. med. Presse 1869. Nr. 31—34.
Proust, Du pneumothorax essentiel. Thèse. Paris 1862.
Rosenbach, Die Erkrankungen des Brustfells in Nothnagel's spec. Pathol. und Therapie. 1894.
Senator, Zur Kenntniss und Behandlung des Pneumothorax. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II.
Strümpell, Lehrbuch der spec. Path. und Therap. der inneren Krankheiten.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Zur Pharmakologie der Safrolgruppe.

Von

Dr. A. Heffter,
Privatdocenten und Assistenten des Instituts.

Die Aether der Phenole sind bisher verhältnissmässig seltener als andere Körper der aromatischen Reihe in Bezug auf ihr Verhalten im thierischen Stoffwechsel und ihre physiologischen Wirkungen untersucht worden.

Zuerst hat Kossel[1]*) das Phenetol, den Aethyläther des Phenols, an Hunde verfüttert. Es wurde als Hauptproduct eine, von ihm Chinäthonsäure genannte Verbindung, die sich in Glycuronsäure und einen aromatischen Paarling spalten lässt, und eine Aetherschwefelsäure aufgefunden. Aus letzterer konnte durch Spaltung der gleiche Paarling wie aus der Chinäthonsäure erhalten werden: das Aethylhydrochinon. Demnach erfährt das Phenetol eine Oxydation im Benzolkern, durch die es in Monoäthylparadioxybenzol übergeführt wird. Das Oxydationsproduct paart sich dann theils mit Glycuronsäure, theils mit Aetherschwefelsäure (Kühling[2]), V. Lehmann[3])).

In ähnlicher Weise scheint sich nach Kossel's Untersuchungen auch der Methylphenyläther, das Anisol, zu verhalten.

Das Verhalten und die Wirkung des Guajacols oder Brenzcatechinmonomethyläthers ist von Marfori[4]) untersucht worden. Es wird als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden. Seine physiologische Wirkung besteht vorzüglich in einer Erregung und dann in einer Lähmung der Nervencentren. Die krampferzeugende Wirkung des Guajacols wird von Marfori der Anwesenheit einer Hydroxylgruppe im Molecul zugeschrieben, denn der Brenzcatechindimethyläther oder das Veratrol ruft nur eine schnelle und tiefe Lähmung hervor. Für höhere Organismen ist das Guajacol weniger schädlich als das Brenzcatechin;

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.



es ist durch den Eintritt der Methylgruppe eine Abschwächung der Wirkung eingetreten.

Mit dem Verhalten des Vanillins im Thierkörper hat sich Preusse[4b]) beschäftigt. Das Vanillin ist der Methyläther des Protocatechualdehyds und wird im Organismus zu Vanillinsäure oxydirt, die theils frei, theils als Aetherschwefelsäure gepaart im Harn erscheint. Die Thiere (Kaninchen), die täglich 2 g erhielten, verloren allmählich die Esslust. Später trat eine lähmungsartige Schwäche der Hinterbeine ein, und am 10. Tage erfolgte der Tod.

Ausser den eben genannten Arbeiten, die das Verhalten relativ einfach constituirter Phenoläther behandeln, sind mir nur Untersuchungen über zwei von höheren Homologen des Phenols sich ableitende Aether bekannt geworden.

Das Anethol, der krystallinische Bestandtheil des Anisöls,

$$C_6H_4 \begin{cases} CH = CH - CH_3 & (1) \\ OCH_3 & (3) \end{cases}$$

wird, wie Kühling (a. a. O.) und Giacosa[5]) gefunden haben, zu Anissäure oxydirt, die zum grössten Theile als gepaarte Anisursäure ausgeschieden wird. Ausserdem bewirkt es eine ganz geringe Vermehrung der Aetherschwefelsäuren des Harns.

Das Anethol wirkt nach Giacosa schwach antiseptisch, ein Kaninchen wurde durch eine Gabe von 5 g getödtet, beim Hunde riefen 5,5 g in 5 Tagen Erbrechen hervor. Beim Menschen erzeugen 2 g Kopfschmerz und leichten Rausch.

Das Eugenol, das zuerst von De Regibus[6]), dann von Kühling zum Gegenstand der Untersuchung gemacht wurde, hat die Zusammensetzung

$$C_6H_3 \begin{cases} CH_2 - CH = CH_2 & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OH & (4) \end{cases}$$

Es unterscheidet sich vom Anethol einmal durch eine andersartige Constitution der Seitenkette: beim Eugenol die Allylgruppe mit der doppelten Bindung am Ende, beim Anethol die Propenylgruppe mit der Doppelbildung näher dem Benzolring, und ferner durch den Ersatz eines Wasserstoffatoms des Ringes durch eine Hydroxylgruppe.

Bekanntlich wird durch die Anwesenheit eines freien Hydroxyls die Widerstandsfähigkeit homologer Benzolderivate gegen Oxydationsmittel sehr erhöht.

Auch das Eugenol macht davon keine Ausnahme, es widersteht nach den Untersuchungen der genannten Forscher den Oxydationen des Organismus vollständig und verlässt den Thierkörper zum grösseren

Theil in Form einer sehr unbeständigen Aetherschwefelsäure, zum geringen Theil in ungebundenem Zustande.

Eine irgendwie bedeutende physiologische Wirkung scheint dem Eugenol nicht zuzukommen.

Kühling verfütterte an mittelgrosse Hunde täglich 7—8 g. Es trat regelmässig starke Polyurie auf, zuweilen auch Durchfälle.

De Regibus fand, dass vom Menschen 3 g in getheilten Dosen ohne nennenswerthe Störung vertragen wurden. Grössere Dosen bewirkten Schwindel und rauschartigen Zustand. Die fäulnisswidrige Wirkung des Eugenols übertrifft die des Phenols. 0,25 Proc. verhindern die Fäulniss von Harn und Bouillon.

Die beiden genannten Phenoläther haben neben dem pharmakologischen auch noch ein gewisses praktisches Interesse, da sie wesentliche Bestandtheile von Drogen sind, die sowohl in der Medicin wie auch als Gewürze vielfache Verwendung finden. Mit ihnen ist die Zahl der zu solchen Zwecken benutzten Phenoläther nicht erschöpft, und die bisher bekannten Thatsachen sollen durch die nachfolgenden Untersuchungen weiter vervollständigt werden. Es schien besonders von Wichtigkeit, das Verhalten solcher Phenoläther zu untersuchen, die die Methylenäthergruppe $\begin{matrix}-O\\-O\end{matrix}\!\!>CH_2$ enthalten, weil über die Wirkung und das Verhalten solcher Körper bisher noch nichts bekannt ist, und besonders aus dem Grunde, weil derartige Verbindungen nicht nur im Pflanzenreiche ziemlich häufig vorkommen, sondern auch vielfache Verwendung als Heilmittel, Gewürze und Kosmetica finden. Diese Substanzen, die nach ihrer Constitution sehr nahe mit einander verwandt sind, das Safrol, Isosafrol, Apiol und Cubebin, lassen sich in die Bezeichnung „Safrolgruppe" zusammenfassen.

I. Safrol.

Dieser Körper ist der Hauptbestandtheil des aus der Sassafraswurzel (Sassafras officinale L.) destillirten ätherischen Oels, das neben kleinen Mengen eines rechtsdrehenden Terpens (Safren) und von Eugenol davon circa 90 Procent enthält. Ferner ist es enthalten in den Früchten von Illicium verum und Illicium religiosum, im Campheröl und in den Rinden und Samen anderer Lauraceen wie auch Magnoliaceen und Monimiaceen.[7]) Das Safrol scheint demnach sich einer grösseren Verbreitung im Pflanzenreich zu erfreuen.

Das Sassafrasholz und das daraus bereitete Oel sind als Arzneimittel, in Deutschland wenigstens, wohl ganz in Vergessenheit gerathen. Beide waren aber früher sehr hoch geschätzte und viel ge-



brauchte Medicamente, so dass es nicht ohne Interesse sein dürfte, einen Blick auf ihre Geschichte zu werfen.

Das Sassafrasholz, von den Eingeborenen Floridas als Heilmittel vielfach angewendet, wurde von den Spaniern in der Mitte des 16. Jahrhunderts nach Europa gebracht. 1574 beschrieb der spanische Arzt Nicolaus Monardus die Droge und empfahl sie als schweiss- und harntreibendes Mittel. Besonders rühmt er sie bei Podagra.[11]) Gegen Ende des 16. Jahrhunderts war das Sassafras- oder Fenchelholz in Deutschland wohlbekannt. So wird es von Wiers in seinem 1580 erschienenen Arzneibuch als Reizmittel für das Gefässsystem, besonders die Capillargefässe, empfohlen. Es hat sich nun offenbar sehr rasch eingebürgert. Man benutzte es bei Hautkrankheiten, gichtischen und katarrhalischen Beschwerden, scorbutischen und venerischen Uebeln (Richter[12])). Mynsycht[13]) rühmt es auch als Emmenagogum und zur Beförderung der Conception. Die gebräuchlichste Form der Anwendung war das Infus, obwohl auch ein Extract und eine Tinctur in den Pharmakopöen aufgeführt waren.

Dass das Sassafrasholz ein in Wasser untersinkendes Oel lieferte, wurde im Anfang des 17. Jahrhunderts von Angelus Sala beobachtet. Auch das Sassafrasöl fand bald Eingang in die Medicin. Der berühmte Fr. Hoffmann empfahl es tropfenweise „ad leniendam tussim, spasmos mitigandos“.[11]) In der Pharmacopoea Bavar. war Oleum Sassafras officinell, jetzt führen es noch die französische Pharmakopöe und die der Vereinigten Staaten. Besonders in Amerika scheinen die Droge und ihr ätherisches Oel, deren medicinische Verwendung bei uns jetzt nahezu gleich Null ist, noch in gewissem Ansehen zu stehen. Beliebt ist das Oel namentlich bei Blenorrhoen der Bronchien und des Darmkanals, bei Laryngitis und bei Neuralgien. Shelby[10]) hat es auch bei Intoxicationen mit Nicotiana, Strammonium und Hyoscyamus, ferner bei Klapperschlangenbiss und Insectenstichen empfohlen.

Während die Droge nach einer Periode grossen Ansehens und vielfachen therapeutischen Gebrauchs zu einem Heilmittel von sehr geringer Bedeutung herabgesunken ist, findet das Oleum Sassafras oder vielmehr neuerdings der Hauptbestandtheil desselben, das reine Safrol, sehr verbreitete Anwendung zum Aromatisiren von Seifen, Tabak und erfrischenden Getränken (Limonaden, Sassaparilla-Water*) Likören). Vor Allem sind es die Vereinigten Staaten, in

*) Dieses Getränk ist nichts Anderes, als ein durch Zuckerfarbe braungefärbtes, mit Kohlensäure unter starkem Druck gesättigtes Zuckerwasser, das durch Sassafrasöl riechend gemacht wird und dann als blutreinigendes Getränk unter



denen diese Verwendung sehr verbreitet ist. Flückiger[8]) schätzt den jährlichen Verbrauch Nordamerikas auf mehr als 100000 kg Sassafrasöl. Gegenwärtig wird wohl ausschliesslich nur Safrol benutzt, und dieses erfreut sich auch in Europa einer wachsenden Beliebtheit bei der Herstellung von Hausseifen, so dass es gegenwärtig zu den populärsten Parfumen der Seifenindustrie gehört.[9]) Aus der Sassafraswurzel stammt allerdings gegenwärtig nur der allerkleinste Theil des im Handel vorkommenden Safrols. Die Hauptmenge wird aus dem rohen Campheröl gewonnen. Die Firma Schimmel & Co. producirt auf diesem Wege jährlich circa 120000 kg.

Das Safrol ist farblos und bei mittlerer Temperatur flüssig. Es siedet bei 232°. Stark abgekühlt erstarrt die Flüssigkeit zu schönen monoklinen Prismen, deren Schmelzpunkt bei 12° liegt. Specifisches Gewicht 1,1105 bei 11°. Es besitzt einen durchdringenden fenchelartigen Geruch, der in stärkerer Concentration unangenehm wirkt. In Wasser, Alkalien und Säuren ist es unlöslich, es löst sich aber in Aether, Alkohol und Benzol. Concentrirte Schwefelsäure färbt sich damit roth.

Th. Poleck[14]) und Schiff[15]) haben nachgewiesen, dass bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat, neben Ameisensäure, Oxalsäure und Essigsäure vorwiegend Piperonylsäure und Piperonal (Heliotropin) auftreten. Zur Darstellung des letzteren in der Parfümerie hochgeschätzten Körpers bedient sich die chemische Technik des Safrols als Ausgangsmaterial. Neuerdings hat Tiemann[15b]) die Vorgänge bei der Oxydation des Safrols genauer studirt und gefunden, dass als Zwischenproduct zunächst ein zweiwerthiger Alkohol (Methylendioxybenzylglycol), dann die Homopiperonylsäure $C_6H_3(O_2CH_2)CH_2 . COOH$ entstehen. Aus letzterer bilden sich dann weiter Piperonal $C_6H_3(O_2CH_2)COH$ und Piperonylsäure $C_6H_3(O_2CH_2)COOH$.

Durch die genannten Forscher, sowie durch die Untersuchungen von Eykman[16]), Ciamician und Silber[17]) ist die Constitution des Safrols folgendermaassen festgestellt worden:

$$C_6H_3 \begin{cases} CH_2-CH=CH_2 & (1) \\ -O- \\ \;\; O- \end{cases} \!\!\! CH_2 \quad \begin{matrix} \\ (3) \\ (4) \end{matrix}$$

Demnach ist das Safrol als Allylbrenzcatechinmethylenäther aufzufassen.

Das bei meinen Versuchen angewendete Präparat stammte aus

obigem Namen in Amerika in wirklich ungeheuren Quantitäten verkauft und getrunken wird (Wittstein's Vierteljahrsschr. Bd. XIII. S. 422).

der Fabrik von Schimmel & Co.*) Es war wasserhell und hatte ein specifisches Gewicht von 1,108.

Um das Verhalten des Safrols im thierischen Stoffwechsel zu untersuchen, wurde es zunächst in Kapseln an einen grossen Hund verfüttert. Da sich aber zeigte, dass schon kleine Dosen (0,75 g) Erbrechen hervorriefen, so wurden Kaninchen benutzt, bei denen aber auch die toxischen Eigenschaften der Substanz sich bald bemerklich machten.

Der Harn des Hundes, der mehrere Tage je 0,5 Safrol erhielt, wobei ausser verminderter Fresslust nichts Abnormes zu bemerken war, reagirte sauer, reducirte nicht und drehte die Ebene des polarisirten Lichtes nicht. Eine Bestimmung des Verhältnisses der freien zu den gebundenen Schwefelsäuren ergab Folgendes:

a) Im normalen Harn:

100 ccm lieferten 0,9200 $BaSO_4$ = 0,3159 SO_3 (gesammte Schwefelsäure).

100 ccm lieferten (nach Salkowsky) 0,1412 $BaSO_4$ = 0,0485 SO_3 (gebundene Schwefelsäure).

Demnach präformirte Schwefelsäure = 0,2674 und das Verhältniss $\frac{A}{B}$ = 5,5.

b) Nach Safrolfütterung:

100 ccm lieferten 0,6425 $BaSO_4$ = 0,2206 SO_3 (gesammte Schwefelsäure).

100 ccm lieferten 0,1208 $BaSO_4$ = 0,0418 SO_3 (gebundene Schwefelsäure).

Demnach präformirte Schwefelsäure = 0,1788 und $\frac{A}{B}$ = 4,28.

Dieser Versuch lehrt, dass eine Vermehrung von Aetherschwefelsäure nicht stattgefunden hat, dass das Safrol demnach in anderer Weise verändert wird.

Der Harn wurde zur weiteren Untersuchung zur Sirupsdicke eingedampft, mit Alkohol extrahirt und der filtrirte alkoholische Auszug nach dem Abdestilliren des Alkohols mit Salzsäure angesäuert. Hierbei fand keine Abscheidung einer krystallinischen Substanz statt. Beim wiederholten Ausschütteln der angesäuerten Flüssigkeit mit Aether wurde nach Verjagen des Aethers ein braungefärbter Rück-

*) Es sei mir an dieser Stelle gestattet, der Firma Schimmel & Co. für die freundliche Bereitwilligkeit, mit der sie mir die zu untersuchenden Substanzen (Safrol, Isosafrol, Piperonal und Apiol) zur Verfügung stellte, meinen Dank auszusprechen.



stand erhalten, in dem sich nach längerem Stehen kleine sternförmig gruppirte braungefärbte Nadeln zeigten, die sich nur schwer von den beigemengten harzigen Verunreinigungen trennen liessen. Durch wiederholtes Behandeln mit Thierkohle wurden sie schliesslich nahezu weiss erhalten. Sie schmolzen bei 223°. Da die Schwerlöslichkeit in Wasser und die eigenthümliche Krystallform für Piperonylsäure sprachen und sich auch zeigte, dass die Substanz sublimirte, so wurde sie der Sublimation unterworfen, wodurch ich sie in schönen spiegelnden Prismen mit dem richtigen Schmelzpunkt von 227° erhielt.

Eine Elementaranalyse ergab folgende Resultate:

0,1870 lieferten 0,0639 H_2O = 0,0071 H = 3,80 Proc. und 0,3942 CO_2 = 0,1075 C = 57,50 Proc.

	Berechnet für $C_6H_3(O_2CH_2)COOH$	Gefunden
H	3,61	3,80
C	57,64	57,50

Schliesslich wurde noch das Silbersalz dargestellt und analysirt:

0,2765 Silbersalz hinterliessen beim Verbrennen 0,1092 Ag = 39,49 Proc.

Berechnet für $C_6H_3(O_2CH_2)COO$ Ag: 39,56 Proc.

Nach den angeführten Daten ist die Identität der gefundenen Säure mit Piperonylsäure nicht zweifelhaft. Auffallend musste es erscheinen, dass die Ausbeute immer sehr gering war. So erhielt ich z. B. nach der Verfütterung von 12 g Safrol aus den gesammelten Harnportionen nur 0,5 g Piperonylsäure. Trotzdem der Harn nach den verschiedensten Methoden untersucht wurde (Ausschütteln mit Essigäther, Bleifällung), gelang es doch nicht, irgend ein anderes Umwandlungsproduct zu isoliren. Vor allen Dingen schien sich keine Glycocollverbindung, auf die ich besonders fahndete, zu bilden.

Um in dieser Richtung das Verhalten des Safrols auch im Organismus des Pflanzenfressers zu studiren, wurden Versuche an Kaninchen angestellt. Sie erhielten das Safrol in Emulsion durch die Schlundsonde in den Magen und vertrugen wenigstens einige Tage hindurch die Zufuhr verhältnissmässig grösserer Dosen (0,5 g).

Auch bei diesen Versuchen konnte im Harn nichts Anderes als Piperonylsäure, und zwar wieder in verhältnissmässig geringen Mengen, die der Zufuhr gar nicht entsprachen, aufgefunden werden.

Es war zunächst sehr unwahrscheinlich, dass der grösste Theil des eingeführten Safrols vollkommen verschwunden, d. h. zu CO_2 und H_2O verbrannt sein sollte. Bei den späteren Versuchen, die zur Erforschung der pharmakologischen Wirkungen angestellt wurden,



ergab sich denn auch die Ursache, warum nur so kleine Quantitäten von Piperonylsäure entstanden: Der grösste Theil des eingeführten Safrols wird in Dampfform unverändert durch die Lungen ausgeschieden. Applicirt man einem Thiere Safrol subcutan oder intravenös, so beginnt nach einiger Zeit, bei intravenöser Injection fast augenblicklich, die Exspirationsluft deutlich nach Safrol zu riechen, und dieser Geruch hält längere Zeit an. Es ist anzunehmen, dass das Safrol für die oxydirenden Kräfte des Thierkörpers ziemlich schwer angreifbar ist, daher längere Zeit unverändert im Blute kreist und nach und nach zum grössten Theil ausgeathmet wird. Nur ein kleiner Bruchtheil der eingeführten Substanz unterliegt der Oxydation und wird in der Weise verändert, dass die Allylseitenkette $CH_2 . CH = CH_2$ zur Carboxylgruppe COOH oxydirt wird, analog dem Verhalten des Safrols in vitro beim Behandeln mit Oxydationsmitteln.

Auch beim Kaninchen hatte die entstandene Piperonylsäure, ohne eine Paarung mit Glycocoll einzugehen, den Organismus verlassen. Bei der geringen Menge, die überhaupt zur Ausscheidung gelangte, war zu vermuthen, dass die entstandene Glycocollverbindung ebenfalls in so kleiner Quantität vorhanden war, dass sie der Auffindung entging.

Daher wurde versucht, grössere Mengen von Piperonylsäure intra corpus entstehen zu lassen. Da zu diesem Zwecke das Safrol aus den eben angeführten Gründen nicht geeignet war, benutzte ich das Piperonal oder Heliotropin $C_6H_3(O_2CH_2)COH$, von dem a priori zu erwarten war, dass es glatt zu Piperonylsäure oxydirt werden würde.

Ein Kaninchen erhielt 4 g Piperonal in Emulsion mit Ol. olivar. und Gummi arabicum mittelst Schlundsonde per os.*) Der Harn reducirte nicht und war ohne Einfluss auf das polarisirte Licht. Er wurde in der oben beschriebenen Art mit Alkohol behandelt, der nach Verjagung des Alkohols verbleibende Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Es trat sofort eine starke Trübung auf, und nach einigem Stehen hatte sich eine reichliche Menge von warzenförmigen Krystallen abgeschieden, die durch Auflösen in

*) Wie dieser und einige andere Versuche lehrten, ist das Piperonal physiologisch ganz unwirksam. Dass es auch für den Menschen unschädlich ist, geht aus folgender Mittheilung hervor, die ich einem befreundeten Arzte verdanke. Ein Chemiker nahm zu Selbstmordzwecken 50 ccm einer concentrirten alkoholischen Piperonallösung zu sich, also ungefähr 10 g. Sein Befinden wurde in keiner Weise dadurch verändert.

Ammoniak, Behandeln der Lösung mit Thierkohle und nachheriges Ausfällen mit Säure gereinigt wurden. Der Schmelzpunkt, die Löslichkeit und die sonstigen Eigenschaften zeigten, dass Piperonylsäure vorlag. Die Ausbeute betrug 1,12 g. Eine andere Verbindung konnte dem Harn weder durch Essigäther noch durch Ausfällen mit Bleiacetat entzogen werden.

Aus den erwähnten, an Hund und Kaninchen angestellten Versuchen schien hervorzugehen, dass die im Organismus sich bildende Piperonylsäure unverändert ausgeschieden wird. Dieses Verhalten musste merkwürdig erscheinen. Bilden doch, soweit unsere Erfahrungen reichen, alle aromatischen Monocarbonsäuren, wenn sie nicht mehr als eine Hydroxylgruppe enthalten, Verbindungen mit Glycocoll. Man konnte einestheils daran denken, dass die Methylengruppe die Paarung unmöglich mache. Auf der anderen Seite konnten aber auch individuelle Verschiedenheiten, wie sie z. B. bezüglich des Verhaltens von Cymol [18]) im Organismus beobachtet worden sind, vorliegen. Es war also zu prüfen, ob vielleicht der menschliche Organismus sich der Piperonylsäure gegenüber anders verhielt.

Die zu dem Versuche verwendete Säure wurde aus Piperonal durch Oxydation mittelst Kaliumpermanganat in der von Fittig und Mielk [19]) angegebenen Weise dargestellt.

Ich behandelte 10 g in Wasser aufgeschwemmtes Piperonal bei gewöhnlicher Temperatur mit Kaliumpermanganatlösung, bis der charakteristische Geruch verschwunden war. Die vom Braunstein abfiltrirte Lösung wurde mit Salzsäure gefällt. Die schneeweiss ausfallende Säure wurde abfiltrirt, gewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt. Ausbeute 6,5 g. Der Schmelzpunkt lag bei 227°.

Von der so erhaltenen Säure nahm ich Abends 5 g in Form des Natriumsalzes. Das körperliche Befinden wurde in keiner Weise gestört. Der Morgen- und Nachmittagsharn wurde gesammelt und zur Sirupsdicke eingedampft, dann dreimal mit Alkohol behandelt. Nachdem von dem alkoholischen Filtrat der Alkohol abdestillirt worden war, säuerte ich den Rückstand mit Salzsäure an. Es erfolgte zunächst keine Ausscheidung, aber am nächsten Morgen fanden sich am Boden der Schale zahlreiche braungefärbte Krystallwarzen vor, die auf einem Filter gesammelt, abgepresst und mit Hülfe von Thierkohle aus heissem Wasser umkrystallisirt wurden. Beim Erkalten schieden sich zunächst schwachgelblich gefärbte Kugeln, später Tafeln ab. Es war danach anzunehmen, dass zweierlei verschiedene Säuren erhalten worden waren, von denen eine mit Wahrscheinlichkeit Piperonylsäure sein würde. Der Versuch, die getrockneten Kry-

stalle mittelst Aether zu trennen, gelang sehr gut. Der grössere Theil der Krystalle blieb ungelöst. Die in den Aether übergegangene Menge zeigte beim Verdunsten des Lösungsmittels die charakteristische Krystallform der Piperonylsäure. Durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser und den Schmelzpunkt wurde bestätigt, dass in der That diese Säure vorlag.

Die vom Aether ungelöst gebliebene Säure wurde nochmals aus Wasser umkrystallisirt und nun in völliger Reinheit in schönen, farblosen, glänzenden, breiten Prismen, die mit gekrümmten Endflächen versehen waren, erhalten. Die Ausbeute betrug 2,7 g.

Der Schmelzpunkt lag bei 178°, also nicht allzuweit von dem der Hippursäure entfernt. Da aber nach wiederholtem Umkrystallisiren der Schmelzpunkt constant blieb, so war erwiesen, dass es sich hier nicht um Hippursäure handeln konnte.

Die neue Säure ist in kaltem Wasser schwer, leicht in Alkohol und heissem Wasser löslich. Wasserfreier Aethyläther und Petroleumäther nehmen nichts davon auf. Die qualitative Untersuchung wies die Anwesenheit von Stickstoff nach. Wahrscheinlich lag eine gepaarte Säure vor. Dies wurde durch die quantitativen Analysen bestätigt.

0,2987 Substanz gaben mit Bleichromat und vorgelegter Kupferspirale verbrannt 0,5867 CO_2 = 0,1600 C = 53,57 Proc. und 0,1150 H_2O = 0,01277 H = 4,24 Proc.

0,3243 Substanz lieferten nach Kjeldahl 0,0196 N = 6,04 Proc.

	Berechnet für $C_6H_3 < ^{CONHCH_2COOH}_{O_2CH_2}$	Gefunden
C =	53,81 Proc.	53,57 Proc.
H =	4,04 =	4,24 =
N =	6,28 =	6,04 =

Durch längeres Kochen mit starker Salzsäure lässt sich die Piperonylursäure in ihre Componenten zerlegen. Es scheiden sich, wenn die Lösung nicht allzu verdünnt ist, kleine farblose Krystalle ab, die in Wasser fast unlöslich sind. Durch ihre Fähigkeit zu sublimiren und durch die Schmelzpunktbestimmung wurden sie als Piperonylsäure erkannt.

Durch Sättigen einer heissen wässrigen Lösung der Piperonylursäure mit Calciumcarbonat habe ich das Calciumsalz erhalten. Es krystallisirt in stark glänzenden dünnen rectangulären Tafeln. In kaltem Wasser löst es sich schwer, leichter in heissem. Es enthält 4 Mol. Krystallwasser, die es bei 110° verliert.

0,6875 verloren bei 110° 0,0913 Wasser = 13,28 Proc.
0,4990 lieferten beim Glühen 0,0570 CaO
= 0,0407 Ca
= 8,15 Proc.

Berechnet für $(C_{10}H_8NO_5)_2Ca + 4H_2O$	Gefunden
H_2O = 12,95 Proc.	13,28 Proc.
Ca = 8,28 „	8,15 „

Die Alkaliverbindungen sind in Wasser ausserordentlich leicht löslich. In ihren wässrigen Lösungen erzeugt Eisenchlorid einen amorphen, gelblich-braunen Niederschlag, Silbernitrat eine weisse, aus feinen Nädelchen bestehende Fällung.

Die eigenthümlichen Vergiftungserscheinungen, die bei dem ersten Fütterungsversuch mit Safrol auftraten — der circa 20 Kilo schwere Hund erbrach nach 2,0 mehrere Male, zitterte am ganzen Körper, keuchte heftig mit heraushängender Zunge, war in seinen Bewegungen deutlich ataktisch —, hatten mich sehr in Erstaunen gesetzt. Nach den grossen Gaben (7—8 g) Eugenol, die Kühling[2]), ohne andere Wirkung, als starke Polyurie zu beobachten, an mittelgrosse Hunde täglich verfüttert hatte, hatte ich vom Safrol eine so differente Wirkung nicht erwartet. Denn der Unterschied in der Constitution beider Substanzen ist nicht gross. Das Eugenol ist der Monomethyläther, das Safrol der Methylenäther eines Dioxyallylbenzols. Jedenfalls war diese auffallende Beobachtung Veranlassung genug, die physiologischen Wirkungen des Safrols näher zu studiren.

Zunächst habe ich einige Versuche an Fröschen angestellt. Bringt man einen Frosch unter eine geräumige Glasglocke, in der ein mit Safrol befeuchtetes Stück Fliesspapier aufgehängt ist, so ist das Thier zunächst sehr lebhaft und springt umher. Sehr bald, nach 15—20 Minuten wird das Thier ruhiger, seine Bewegungen sind träge. Bald liegt es platt auf dem Bauche und erträgt dauernd die Rückenlage. Die Athmung geschieht nur reflectorisch. Nach $^3/_4$ stündigem Verweilen unter der Glocke ist die Athmung ganz suspendirt. Auf Reize erfolgt nun nicht die mindeste Reaction. Die Muskeln sind sowohl durch directe Reizung, wie auch vom Nerven aus normal erregbar.

Um die zur Wirkung nöthige Quantität Safrol kennen zu lernen, vergiftete ich Frösche durch Injection einer lege artis hergestellten Safrolemulsion von bekanntem Gehalt. Nach 2,5 mg war nur eine gewisse Trägheit des Thieres zu bemerken, nach Injection von 5 mg Safrol trat innerhalb 30 Minuten eine Narkose auf, stark genug, dass das Thier längere Zeit die Rückenlage beibehielt und nur auf aller-

stärkste Reize reagirte. Nach 1 Stunde ist diese Wirkung wieder im Verschwinden begriffen. Höhere Dosen bewirken eine nach Verhältniss länger dauernde Vergiftung. Der Vollständigkeit wegen sei hinzugefügt, dass beide Froscharten sich dem Gifte gegenüber gleichmässig verhalten.

Zugleich mit dem Aufhören der Respiration geht eine geringe Verminderung der Herzfrequenz einher, wie aus folgendem Versuche zu ersehen ist.

Versuch I. Rana esculenta gefenstert.

11 h. 23 m bis 11 h. 40 m. 57—60 Pulse in der Minute.
11 h. 42 m. unter eine Glocke mit Safroldämpfen gebracht.
11 h. 51 m. 58 Pulse.
12 h. 25 m. 52 Pulse.
12 h. 54 m. 55 Pulse.
2 h. 30 m. 36 Pulse. Respirationslos. Totale Lähmung.
3 h. 20 m. 36 Pulse.
4 h. 37 m. 32 Pulse.

Diese Herzwirkung ist nichts für das Safrol Specifisches, sondern bekanntlich ruft jede Narkose beim Frosch eine Herabsetzung der Frequenz hervor.

Die an den Fröschen nach Safrolvergiftung auftretenden Erscheinungen sind denen sehr ähnlich, die Binz und seine Schüler [20]) bei Fröschen durch einige ätherische Oele (Ol. Valerianae, Cumini, Chamomillae) hervorrufen konnten. Auch bei jenen Versuchen zeigte sich eine Narkose, die sich in einer starken allgemeinen Herabsetzung der Reflexe zu erkennen gab. Ein Erregungszustand wurde dort ebensowenig, wie bei meinen Safrolversuchen wahrgenommen.

Viel merkwürdiger, als das beim Frosch auftretende Vergiftungsbild, sind die Erscheinungen, die das Safrol bei Warmblütern hervorruft. Man darf hier unterscheiden zwischen einer acuten Vergiftungsform, die im Allgemeinen den am Frosch beobachteten Wirkungen ähnlich ist, und der subacuten Vergiftung.

Zunächst möchte ich die erstere besprechen. Dosen von 0,5 g sind anscheinend ohne Wirkung auf Kaninchen von circa 1,5 kg Gewicht, wenn sie subcutan oder per os applicirt werden. Führt man dagegen das Safrol in feinster Emulsion in eine Vene ein, so gelingt es schon mit viel kleineren Dosen, hochgradige Vergiftungssymptome zu erzielen.

Versuch II. 22. Juni 1893. Ein Kaninchen, 1550 g schwer, erhält

11 h. 35 m. 0,2 Safrol in die Vena saphena dextra. Während der Injection heftiges Schreien und Zappeln.

11 h. 40 m. Beim Losbinden vom Halter fällt es auf die Seite, alle Extremitäten und die Rückenmuskeln schlaff und gelähmt. Respiration beschleunigt. Herzschlag kräftig, Cornealreflex deutlich vorhanden. Sonst keine Reflexe. Der Athem riecht stark nach Safrol.

12 h. 5 m. Das Thier liegt auf dem Bauche, hebt bisweilen den Kopf, hält sich durchaus unsicher mit weit ausgespreizten Vorderpfoten im Gleichgewicht. Reflexerregbarkeit schwach.

12 h. 30 m. Reflexerregbarkeit etwas besser. Das Thier macht sehr ungeschickte Laufversuche. Exspirationsluft riecht noch deutlich nach Safrol.

3 h. 25 m. Das Thier ist relativ munter. Nur besteht noch eine leichte Lähmung der Hinterextremitäten.

Eine Vergiftung vom Unterhautzellgewebe oder vom Magen aus verläuft viel langsamer, weil das eingeführte Safrol seiner Unlöslichkeit wegen schwer resorbirbar ist. Es mag gleich an dieser Stelle die Bemerkung hervorgehoben werden, dass eine local reizende Wirkung dem Safrol nicht zukommt.

Bei den zahlreichen Injectionen von Safrol habe ich niemals Nekrose oder Eiterung an der Applicationsstelle wahrgenommen. Diese Beobachtung erscheint deshalb nicht unwichtig, weil das dem Safrol chemisch nahestehende Anethol, wie die Untersuchungen von Winternitz[21]) zeigen, in Quantitäten von $^1/_2$ ccm eingespritzt, local nekrotisch-eitrige Infiltrationen zu erzeugen vermag.

Die letale Dosis beträgt vom Magen oder Unterhautzellgewebe aus annähernd 1,0 pro Kilo. In die Vene injicirt bewirkt 0,2 pro Kilo Kaninchen den Tod. Das Safrol ist also bei Weitem giftiger als alle bisher untersuchten ätherischen Oele. Den Verlauf einer Vergiftung vom Magen aus möge folgendes Versuchsprotokoll schildern.

Versuch III. 25. Mai 1893. Kaninchen 1570 g schwer.

9 h. 20 m. 2 ccm Safrol in den Magen gebracht.

10 h. 20 m. Es macht sich eine Schwäche der hinteren Extremitäten bemerkbar.

11 h. 20 m. Das Thier schwankt beim Sitzen hin und her, wie berauscht.

12 h. 20 m. Die bis dahin kräftig gebrauchten Vorderextremitäten werden geschleppt. Das Thier fällt häufig auf die Seite. Die Schwäche der Hinterextremitäten hat bedeutend zugenommen.

2 h. 30 m. Das Thier liegt auf der Seite und macht mit den Beinen unaufhörlich kleine zappelnde Bewegungen.

3 h. Schnarchendes Athmen (43 pro Minute).

4 h. Die Bewegungen sind geringer geworden. Im Käfig ist starker Safrolgeruch zu bemerken.

7 h. 5 m. Das Thier ist völlig gelähmt, athmet ganz oberflächlich. Körpertemperatur niedrig. Es stirbt in der folgenden Nacht.

Section: Beim Oeffnen der Bauchhöhle starker Safrolgeruch. Die Gefässe des Magens und Darmes strotzend gefüllt. Im Magen keine Flüssigkeit. Ausser zwei kleinen punktförmigen Hämorrhagien im Fundus zeigt die Schleimhaut nichts Abnormes. Die Schleimhaut des Duodenums bietet eine vom Pylorus an beginnende immer, stärker werdende, bis ins Jejunum sich erstreckende Hyperämie, in deren Verlauf zahlreiche Hämorrhagien auftreten. In der Harnblase circa 40 ccm stark alkalischer Harn, eiweissfrei, nicht reducirend.

Wie diese und einige andere Versuche von gleichem Verlaufe zeigen, wirkt das Safrol lähmend. Zunächst scheint sich das Gehirn unter der Form narkotischer Zustände zu betheiligen. Dann hören die Reflexcentren auf zu functioniren. Schliesslich folgt eine Lähmung des Athemcentrums, an der das Thier zu Grunde geht.

Die starke Hyperämie der Unterleibsorgane liess vermuthen, dass auch eine Lähmung der vasomotorischen Centren durch das Safrol herbeigeführt würde.

Versuch IV. 14. Februar 1894. Kaninchen von 2550 g Gewicht. Tracheotomie. Carotis sinistra am Manometer. Injection in die Vena saphena sinistra.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 10 m	36	101	
4 h 12 m	—	103	
4 h 15 m	—	106	0,025 g Safrol in Emulsion in die Vene injicirt. Während der Injection bleibt der Druck unverändert.
4 h 16 m	36	100	Injection von 0,025 Safrol. Die Exspirationsluft riecht nach Safrol.
4 h 16½ m	—	86	
4 h 17½ m	—	100	
4 h 18 m	—	100	Injection von 0,05 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 82 mm, steigt dann wieder auf 104 mm.
4 h 19 m	—	96	
4 h 20 m	—	80	Respiration 52 in der Minute.
4 h 24 m	36	90	Injection von 0,05 Safrol.
4 h 24½ m	—	71	
4 h 25 m	—	56	
4 h 26 m	—	72	Respiration 106.
4 h 32 m	36	65	Injection von 0,1 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 39 mm und steigt in 20 Secunden auf 88 mm.
4 h 34 m	37	56	Respiration 98.
4 h 38 m	—	40	0,1 Safrol.
4 h 39 m	—	46	0,05 Safrol.
4 h 45 m	36	40	0,1 Safrol.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 45½ m	—	29	
4 h 46 m	—	40	0,15 Safrol.
4 h 46½ m	—	29	
4 h 47 m	36	18	
4 h 48 m	—	16	Künstliche Respiration ohne Erfolg.
4 h 49 m	—	—	Exitus.

Versuch V. 9. Mai 1894. Kaninchen 2200 g schwer. Tracheotomie. Carotis sinistra am Manometer. Injection in die linke V. saphena. 0,001 mg Curarin injicirt.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 59 m	—	120	Künstliche Respiration.
5 h — m	—	114	0,05 Safrol injic.
5 h 2 m	38	100	
5 h 3 m	—	94	0,05 Safrol.
5 h 4 m	—	72	
5 h 6 m	39	71	0,05 Safrol. Safrolgeruch in der Exspirationsluft.
5 h 7 m	—	56	
5 h 10 m	—	60	0,05 Safrol. Während der Injection steigt der Druck auf 68, ist aber 5 h. 11 m. auf 52 mm gefallen.
5 h 14 m	42	60	0,1 Safrol. Während der Injection steigt der Druck auf 68 mm, fällt 20 Sec. nachher auf 34 mm und steigt sofort auf 63 mm.
5 h 15½ m	—	43	
5 h 19 m	42	48	Künstliche Respiration sistirt.
5 h 20 m	20	**136**	
5 h 20½ m	—	—	Künstliche Respiration wieder eingeleitet.
5 h 23 m	39	68	
5 h 25 m	—	64	0,1 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 41 mm, steigt dann auf 66 mm.
5 h 27 m	41	50	
5 h 30 m	—	54	0,15 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 24 mm und steigt dann auf 64 mm.
5 h 33 m	39	46	
5 h 35 m	—	46	Selbstathmung während 1 Minute.
5 h 36 m	29	**108**	
5 h 37 m	—	76	
5 h 40 m	—	64	0,2 Safrol.
5 h 40½ m	—	16—24	
5 h 43 m	37	38	
5 h 45 m	—	40	Die Aufhebung der künstlichen Respiration bewirkt nur ein Ansteigen auf 44 mm. Nach Wiedereinleiten der künstlichen Respiration steigt der Druck allmählich auf 62 mm.
5 h 48 m	—	52	
5 h 50 m	—	—	Das Thier wird durch Aufhebung der künstlichen Respiration getödtet.

Die Ergebnisse dieser beiden Versuche bestätigen die Annahme, dass das Safrol eine Herabsetzung des Blutdrucks durch Lähmung der vasomotorischen Centren bewirkt. Es zeigt sich aber auch, dass die nervösen Apparate verhältnissmässig widerstandsfähig gegen die Safrolwirkung sind. Sie erfahren nur dann eine stärkere Schädigung, wenn das sie umspülende Blut einen stärkeren Giftgehalt besitzt. Kleinere Safroldosen bewirken wohl eine Herabsetzung des Blutdrucks, diese ist aber nur vorübergehend und verschwindet wieder, sobald durch die Lungen ein Theil des Safrols aus dem Blute entfernt worden ist. Recht lange bleibt den Gefässcentren die Erregbarkeit für den Erstickungsreiz erhalten, wie aus dem 5. Versuche hervorgeht. Es gelang, nachdem 0,55 Safrol zugeführt waren, durch Aufhebung der Lungenlüftung den Blutdruck von 46 auf 108 mm hinaufzutreiben.

Ein Einfluss des Giftes auf die Pulsfrequenz ist nach beiden Versuchen nicht vorhanden.

Lässt man Warmblüter längere Zeit hindurch unter dem Einfluss kleiner Safroldosen stehen, so erhält man wesentlich andere Symptome, die der subacuten Vergiftung. Es war bei jenen Versuchen, die zur Erforschung des Verhaltens des Safrols im Stoffwechsel angestellt wurden, aufgefallen, dass die Versuchskaninchen, nachdem sie 4 Tage hindurch 0,4—0,5 Safrol in den Magen erhalten hatten, sehr stark abmagerten und ein durchaus hinfälliges struppiges Aussehen darboten. Schon am 3. Tage hörten sie in der Regel auf zu fressen. Dass diese Veränderung im Befinden nicht etwa auf die tägliche Einführung der Schlundsonde zurückzuführen war, ging aus der Beobachtung hervor, dass Kaninchen, die in gleicher Weise Safrol subcutan erhielten, dieselben Symptome zeigten. Ohne dass Erscheinungen, die auf eine Störung der Hirnfunctionen hinwiesen, sich zeigten, magerten die Thiere auffallend ab, waren sehr träge und apathisch; ihre Körpertemperatur war herabgesetzt und die Herzthätigkeit auffallend schwach. Am 6. oder 8. Tage gingen sie zu Grunde, ohne dass die Section einen Anhaltspunkt für das Wesen der Schädigung ergeben hätte. Nur in einem Falle, in dem absichtlich durch längere Pausen in der Safrolzufuhr der Verlauf der Vergiftung auf ziemlich 3 Wochen ausgedehnt wurde, konnten bei genauerer Untersuchung an einzelnen Organen deletäre Veränderungen festgestellt werden, die Aufklärung über die Art der Giftwirkung gaben. Ich will zunächst nicht auf diesen Befund näher eingehen, sondern ihn nachher im Zusammenhang mit den an anderen Thieren gewonnenen Resultaten besprechen.

Die subacute Safrolvergiftung lässt sich in exquisiter Weise an Katzen hervorrufen. Injicirt man einem solchen Thiere 2 ccm Safrol entweder auf einmal oder innerhalb von 3 Tagen unter die Haut, so tritt zunächst heftiges, sich mehrmals wiederholendes Erbrechen auf, aber keine Erscheinungen, die auf nervöse Störungen hinweisen. Die nächsten Tage hindurch frisst das Thier nicht, wird immer matter und kraftloser, so dass es sich nicht mehr aufrecht zu halten vermag. Es liegt schliesslich ausgestreckt und apathisch im Käfig, reagirt weder auf Anrufen, noch auf tactile Reize, und athmet dyspnoisch. Manchmal besteht Speichelfluss. Die Pupillen sind stark erweitert, reagiren aber noch prompt. Der Herzschlag ist am letzten Tage meistens sehr schwach, ja kaum zu fühlen. Der Tod erfolgt am 5.—8. Tage.

Versuch VI. 12. September 1893.

Gefleckte kräftige Katze (3020 g schwer) erhält 1 ccm Safrol subcutan. Befinden an den nächsten beiden Tagen normal. Am 15. September wird eine zweite Dosis von 1 ccm Safrol injicirt. 3 maliges Erbrechen im Laufe des Tages. Vom 16. September ab verweigert sie jede Nahrungsaufnahme und wird zusehends hinfälliger. Am 20. September ist das Thier so matt, dass es nicht mehr aufrecht zu sitzen vermag, fühlt sich kühl an und respirirt krampfhaft. In der folgenden Nacht Exitus letalis.

Sectionsbefund. Brusthöhle: Herz schlaff, in beiden Ventrikeln dunkle Gerinnsel. Die Musculatur ist blass-graugelb und erweist sich mikroskopisch als durchgängig verfettet. Lungen ödematös und emphysematös, starke Hyperämie. Das Epithel zeigt unter dem Mikroskop starke fettige Degeneration.

Bauchhöhle: Mesenterium sehr fettreich. Der Magen anämisch, die grauweisse Mucosa mit einer starken Schleimschicht bedeckt, die zahlreiche trübe Epithelzellen und einzelne körnig degenerirte Labzellen enthält. Darm blass. In der unteren Hälfte des Dünndarms mehrere linsengrosse Hämorrhagien. Die Leber sehr gross (125 g schwer), brüchig, enthält zahlreiche gelbe herdartige Partien. Die centrale Zone der Acini hyperämisch. Unter dem Mikroskope erweisen sich die Stellen in den gelben Partien völlig von Fetttropfen erfüllt. An den Stellen, die die normale Leberfarbe zeigen, sind die Zellen am Rande der Acini verfettet, im Centrum noch unverändert. Die Nieren sind ockergelb, die stark gefüllten Gefässe zeichnen sich scharf ab. Auf dem Querschnitt die Rinde hellgelb, die Pyramiden hyperämisch. Die mikroskopische Betrachtung zeigt die geraden und gewundenen Harnkanälchen in manchen Abschnitten buchstäblich vollgestopft mit Fettkugeln. Die Epithelzellen sind fast überall kernlos und hochgradig fettig degenerirt. Das Epithel der Glomeruli vielfach nekrotisch zerfallen. Die Blase leer.

Der am Tage vor dem Tode gelassene Harn war sehr concentrirt und enthielt neben Krystallen von Tripelphosphat und Ammoniumurat

zahlreiche Fetttropfen und verfettete Blasenepithelien. Kein Zucker, Spuren von Eiweiss.

Dieser Versuch lehrt, dass dem Safrol ausser seiner Nervenwirkung noch weitere toxische Eigenschaften zukommen. Es bewirkt gerade wie Phosphor in einer Reihe von Organen die hochgradigste fettige Entartung, vorwiegend in der Leber und den Nieren.

Diese tiefgreifenden Veränderungen konnten an allen Katzen, die in dieser Art mit Safrol vergiftet waren, aufgefunden werden. In einem Falle war die Aehnlichkeit mit einer Phosphorvergiftung um so auffallender, als auch ein ausgesprochener Icterus bestand. Sowohl die Skleren wie das Unterhautzellgewebe waren gelblich gefärbt, und der in der Blase vorhandene Harn enthielt reichlichen Gallenfarbstoff.

Bei Kaninchen treten so stark ausgeprägte Veränderungen nicht auf. Nur in dem einen schon erwähnten Versuche mit ganz verzögertem Ablaufe war an Nieren und Leber mikroskopisch deutliche Fettdegeneration zu erkennen. Freilich bei weitem nicht so ausgeprägt, wie bei den Katzen. Auch in diesem Unterschiede möchte ich eine Analogie mit der Phosphorwirkung erblicken. Wie ich schon früher [22]) gezeigt habe, trifft man auch beim phosphorvergifteten Kaninchen sehr selten eine ausgesprochene Fettleber, sondern meist eine acut-atrophische Leber an.

Diese an sich sehr auffallende Stoffwechselwirkung, die man bei einem der Benzolreihe zugehörigen Körper nicht vermuthen sollte, steht, wie ich mich beim Durchsehen der spärlichen pharmakologischen Literatur über die ätherischen Oele überzeugt habe, doch nicht ganz ohne Analoga da.

So hat Th. Husemann [22b]) vor längerer Zeit schon vom Thymol, dem Bestandtheil des ätherischen Oels aus Thymus vulgaris und Carum Ajowan, berichtet, dass es in kleinen, toxischen, längere Zeit gegebenen Dosen ausgesprochene Leberverfettung an Kaninchen erzeugt. Ferner soll das ätherische Oel des Rosmarins, wie Schreiber [23]) 1878 gefunden hat, bei chronischer Vergiftung an Kaninchen Verfettung der Leber und Nieren hervorrufen. Aehnliches theilt E. Falk [24]) von dem ätherischen Oel von Mentha Pulegium mit. Dieses Oel bewirkt in grossen, wie in häufig wiederholten kleinen Dosen schwere fettige Degeneration der Herzmusculatur und der Leber, in geringerem Grade auch der Nieren.

Es würde weiterhin festzustellen sein, welchem Bestandtheil der genannten Oele diese deletäre Wirkung auf den Stoffwechsel zukäme.



Wir haben nach den angeführten Versuchen in dem Safrol eine Verbindung kennen gelernt, der keineswegs geringe giftige Eigenschaften zukommen, und deren Wirkungen sich auf das Centralnervensystem und ferner auf den Stoffwechsel erstrecken. Die toxische wie die letale Dosis sind erheblich niedriger, als die der meisten ätherischen Oele. Dieses in Betracht gezogen, musste es im hohen Grade auffallend erscheinen, dass die starke Giftigkeit des Safrols, bezw. Sassafrasöls anscheinend bisher ohne Beachtung geblieben war, und vor allen Dingen, dass bei seiner vielfachen Verwendung als Arzneimittel und Parfüm noch niemals Vergiftungsfälle an Menschen beobachtet worden sein sollten.

Dass die älteren Aerzte das Sassafrasöl für ein nicht ganz unbedenkliches Heilmittel ansahen, geht aus der Bemerkung Murray's in seinem Apparatus medicaminum hervor: „caute capiendum, quoniam tam calidus est". Auch Richter[12]) warnt vor der Anwendung eines zu concentrirten Infuses, „weil der Kopf leicht eingenommen wird".

Bei eingehenderem Literaturstudium fanden sich aber auch aus neuerer Zeit einige Mittheilungen, die zeigten, dass die giftigen Eigenschaften des Safrols nicht ganz unbekannt geblieben sind. Sie betreffen allerdings ausschliesslich das Ausland. Der erste Autor, der von einer Vergiftung durch ein Sassafraspräparat beim Menschen berichtet und daran anschliessend auch Thierexperimente angestellt hat, ist Charles Hill im Jahre 1885. Leider war die Originalarbeit (Presse médicale Belge 1885. No. 10) nicht erreichbar, und ich muss mich auf das in den Referaten[25]) Wiedergegebene beschränken. Anschliessend an den in Amerika vorgekommenen Vergiftungsfall, über den nichts Näheres berichtet wird, hat Hill Versuche mit Sassafrasöl an Hunden, Katzen und Mäusen angestellt und gefunden, dass es einen stark giftigen Körper enthalte, der für die genannten Thiere tödtlich sei.

In einem „The uses and dangers of the oil of sassafras" betitelten Aufsatze warnt Bartlett[26]) vor der theelöffelweisen Anwendung dieses Mittels, wie sie von anderer Seite bei Neuralgie vorgeschlagen worden ist, unter dem Hinweis darauf, dass es sehr giftig sei, tetanische und klonische Krämpfe mit nachfolgender Lähmung erzeuge und Uteruscontractionen anrege. Zum Beleg berichtet der Autor von 2 Fällen von Abort, die infolge des Genusses von Sassafrasinfus auftraten.

1889 wird von Allright[27]) über eine Vergiftung berichtet, die dadurch entstand, dass ein 18jähriger junger Mann irrthümlich einen

Theelöffelvoll Sassafrasöl verschluckte. In wenigen Minuten hatte er eigenthümliche Empfindungen im Kopfe, begann dann nach einer halben Stunde zu hallucinieren, indem er behauptete, im Himmel zu sein, und wurde eine Stunde nach Einnehmen des Giftes bewusstlos. Vorher schon hatte er Erbrechen von stark nach Sassafrasöl riechenden Massen gehabt, das noch mehrmals auftrat. Der nach 4 Stunden hinzukommende Arzt fand ihn collabirt, ganz kalt an den Extremitäten, mit kaum fühlbarem Radialpuls und einer Respiration von 12 in der Minute. Das Bewusstsein kehrte nach 10 Stunden wieder, und bald folgte völlige Genesung.

Es kann als sicher angenommen werden, dass der grösste Theil des Oels wieder erbrochen worden und nur ein kleiner Bruchtheil zur Resorption gelangt ist. Uns lehrt diese Krankengeschichte also, dass das Sassafrasöl, resp. das Safrol eine für den Menschen stark giftige Substanz ist. Es scheint mir bei dem starken Verbrauch des Safrols in der Seifenindustrie und zu anderen Zwecken nicht überflüssig, mit Nachdruck auf diese Thatsache hinzuweisen. Aehnlich wie das Nitrobenzol durch Verwechslung mit Getränken schon oft zu Unglücksfällen Veranlassung gegeben hat, könnte auch das ebenso angenehm riechende und vielleicht nicht weniger giftige Safrol von unvorsichtigen Personen irrthümlich getrunken werden.

Schliesslich erscheint es auch nicht unmöglich, dass durch den gewohnheitsmässigen Genuss von Tabak oder Getränken, die mit Safrol versetzt sind, wie er in Amerika üblich zu sein scheint, also durch die fortgesetzte Zufuhr kleiner Safrolmengen jene Schädigung des Organismus hervorgerufen werden könnte, die ich als subacute Safrolvergiftung gekennzeichnet habe. Sie dürfte jetzt erst auf die richtige Ursache zurückzuführen sein.

II. Isosafrol.

Erhitzt man Safrol mit Natrium und festem Kali im Rohr (Schiff, Poleck) oder erwärmt man es in alkoholischer Kalilösung am Rückflusskühler (Eykman[16]), Ciamician und Silber[17])), so wandelt es sich in eine isomere Verbindung um, deren physikalische Eigenschaften wesentlich von denen des Safrols verschieden sind. Diese neue Verbindung, das Isosafrol, ist eine wenig gelblich gefärbte Flüssigkeit, die einen ähnlichen, aber bei Weitem nicht so intensiven Geruch wie das Safrol besitzt. Der Siedepunkt liegt um 15° höher, bei 246—48°, und während das Safrol bei ungefähr + 8° fest wird, lässt sich das Isosafrol auf — 18° abkühlen, ohne zu erstarren. Die

Löslichkeitsverhältnisse sind die gleichen, auch färbt es sich mit concentrirter Schwefelsäure roth.

Bei der Oxydation erhält man aus Isosafrol neben Piperonal und Piperonylsäure noch eine zweite Säure Piperonylcarbonsäure $C_6H_3(O_2CH_2)CO . COOH$. Aus dem verschiedenen Verhalten gegen oxydirende Agentien geht hervor, dass die Isomerie in einer abweichenden Constitution der Seitenkette begründet sein müsse. Durch die Untersuchung physikalischer Eigenschaften, der Dispersion und Molecularrefraction hat Eykman es zur Gewissheit gemacht, dass, während im Safrol die Seitenkette durch eine Allylgruppe repräsentirt wird, das Isosafrol die isomere Propenylgruppe enthält. Dem Isosafrol kommt also diese Constitution zu:

$$C_6H_3 \begin{cases} CH = CH . CH_3 & (1) \\ O \\ O \end{cases} \!\!> CH_2 \quad \begin{matrix} (3) \\ (4) \end{matrix}$$

Es ist der Methylenäther des Propenylbrenzcatechins.

Bei der Verfütterung in Kapseln an Hunde treten ähnliche Erscheinungen wie beim Safrol (Erbrechen und taumelnder Gang) auf, die eine längere Zufuhr unmöglich machen. Ich habe daher wiederum Kaninchen benutzt, um das Verhalten des Isosafrols im Stoffwechsel zu untersuchen, und die Substanz in täglichen Dosen von 0,5 in Emulsion durch die Schlundsonde in den Magen gespritzt. Der in recht reichlichen Mengen entleerte Harn reducirte nicht. Es war a priori anzunehmen, dass die Propenylgruppe, in der die doppelte Bindung dem Benzolkern noch näher gelegen ist, zur Carboxylgruppe verbrannt werden würde. Der Versuch bestätigte diese Voraussetzung. Aus dem wie oben behandelten Harn konnten geringe Mengen von Piperonylsäure isolirt werden, die durch den Schmelzpunkt und die Fähigkeit zu sublimiren identificirt wurde. Nur ein kleiner Theil des eingeführten Isosafrols wird in dieser Form im Harn ausgeschieden. Die Hauptmenge geht unverändert mit der Exspirationsluft fort. Es geht aus dem Gesagten hervor, dass das Verhalten im Stoffwechsel durch die abweichende Constitution nicht beeinflusst wird.

Wenn jetzt etwas näher auf die physiologische Wirkung des Isosafrols eingegangen wird, so geschieht dies aus dem Grunde, weil wider Erwarten die Vergiftungssymptome in einem Punkte wesentlich von denen des Safrols abwichen. Auf einige kleinere Unterschiede, die sich herausstellten, möchte ich weniger Gewicht legen. Das Verhalten der mit Isosafrol vergifteten Frösche liess keine deutlichen Unterschiede erkennen. Mochten die Thiere die Dämpfe einathmen oder das Gift injicirt erhalten, sie

boten das Bild einer vollkommenen centralen Lähmung. Auch bei Kaninchen konnte kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Die Thiere zeigten zunächst einen deutlich schwankenden Gang, legten sich auf die Seite und waren bald ebenso wie die Kaltblüter vollkommen gelähmt. Zweimal habe ich dann kurz vor dem Tode das Auftreten kurzdauernder starker tetanischer Anfälle beobachten können.

Der Sectionsbefund bot ausser einer starken Hyperämie des Dünndarms und seiner Mucosa und zahlreichen punktförmigen Hämorrhagien auf derselben nichts Besonderes.

Was die letale Dosis anlangt, so ist sie für Frösche dieselbe wie beim Safrol, für Kaninchen liegt sie wohl etwas höher. Bei Injection in die Venen bewirken 0,3 pro Kilo Thier den Tod gegen 0,2 Safrol.

Auf die ausführliche Wiedergabe der beiden von mir angestellten Blutdruckversuche kann ich verzichten. Die Wirkung des Isosafrols ist auch in diesem Punkte der seines Isomeren im Grossen und Ganzen gleich. Schliesslich erfolgt der Tod durch Lähmung des Respirationscentrums. Auf das Herz findet keine Einwirkung statt, so dass also auch in dieser Richtung keine Unterschiede vorhanden sind.

Wesentlich anders verläuft aber die Vergiftung bei der wiederholten Application kleiner Dosen. Bei Kaninchen ist schon zu bemerken, dass in diesem Falle der letale Ausgang länger auf sich warten lässt. Noch ausgesprochener aber zeigen Katzen ein von der Safrolvergiftung abweichendes Bild. Das mögen folgende Versuche demonstriren.

Versuch VII. 26. September 1893.

Junge Katze, 1720 g schwer, erhält subcutan 0,5, am 29. Sept. 0,5, am 5. Oct. 0,75, am 10. Oct. 1 ccm Isosafrol. Bis zum 14. Oct. ist ihr Befinden ganz normal. Sie verweigert Nahrungsaufnahme, ist sehr unruhig und zeigt einen stark taumelnden Gang. Das Thier läuft im Zickzack und macht einen völlig berauschten Eindruck. Pupillen sehr weit. Dieser Zustand dauert fast unverändert bis zum 18. Oct., also 4 Tage. Am folgenden Tage ist das Thier fast gelähmt, liegt auf der Seite und fällt beim Versuch, sich zu erheben, sofort wieder hin. Respiration gleichmässig, tief und langsam. Am nächsten Tage Status idem. Am 21. Oct. wird es todt im Käfig gefunden.

Section. Stark abgemagert, Gewicht 970 g. Lungen contrahirt, blass rosa, ohne Oedem. Herz schlaff, in beiden Ventrikeln flüssiges dunkles Blut. Musculatur blass. Der Magen enthält galligen Schleim. Die Mucosa anämisch ohne Belag, ohne Lockerung des Epithels. Leber braunroth. Acini deutlich erkennbar. Stark gefüllte Gallenblase. Nieren



auf dem Durchschnitt von blass rosa Farbe. In der Blase klarer goldgelber Harn ohne geformte Bestandtheile und Eiweiss.

Das Unterhautzellgewebe fettfrei. Im Mesenterium und in der Umgebung der Nieren sehr spärliches Fett.

Herz, Leber und Nieren sind, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, ganz normal.

Versuch VIII. 29. September 1893.

Katze, 2750 g schwer, erhält 1 ccm Isosafrol subcutan, am 5. Oct. dieselbe Gabe. Am folgenden Tage wiederholtes Erbrechen. Vom 7. Oct. ab frisst das Thier kein Fleisch mehr, trinkt aber begierig Milch. Keine pathologischen Symptome. Am 17. Oct. erhält sie 2 ccm Isosafrol unter die Haut. Am 19. Oct. lässt sie die Milch unberührt. Am 20. Oct. treten krampfartige Zufälle auf, das Thier wirft sich öfters im Käfig umher. Am Nachmittag liegt es auf der Seite, während die vier Extremitäten unaufhörlich schreitende Bewegungen machen. Exitus letalis in der folgenden Nacht.

Die Section des stark abgemagerten Thieres (1650 g) ergiebt genau denselben Befund wie oben. Auch in diesem Falle keine pathologischen Veränderungen der Herzmusculatur, der Leber oder Nieren. Harn eiweissfrei, ohne geformte Bestandtheile.

Die Abweichungen von der Safrolwirkung sind ganz auffallend. Zunächst, was die Dauer der Vergiftung angeht. Bei Versuch VI erhielt die Katze 2 ccm Safrol und starb am Ende des 8. Tages. In Versuch VIII ist das Thier nach derselben Gabe Isosafrol fast drei Wochen lang ganz munter und erliegt erst einer erneuten Zufuhr des Giftes. Ferner zeigen sich auch in den Symptomen bemerkenswerthe Unterschiede. Bei der Safrolvergiftung fehlten Erscheinungen von Seiten des Nervensystems vollkommen, eine sehr bald auftretende und rasch zunehmende Schwäche und Hinfälligkeit ist das einzige Symptom. Dieses fehlt fast ganz bei der Isosafrolwirkung, vielmehr treten hier deutlich nervöse Symptome auf, Taumeln, sogar Krämpfe. Die pathologischen Befunde geben uns eine deutliche Aufklärung über diesen Unterschied der Vergiftungsbilder: Dort eine starke deletäre Einwirkung auf den Stoffwechsel, die sich in hochgradigster Verfettung wichtiger Organe, wie bei der Phosphorvergiftung, charakterisirt. Hier das völlige Fehlen jener Degenerationen und nur die Veränderungen, die durch längeren Nahrungsmangel hervorgerufen werden.

Dieser auffallende Unterschied der pharmakologischen Wirkung kann einzig und allein durch die verschiedene Constitution der Seitenkette C_3H_5 bedingt sein. Es würde näher zu untersuchen sein, ob andere Allyl- und Propenylderivate, z. B. Eugenol und Isoeugenol, Anethol und Isoanethol, ähnliche Differenzen aufweisen werden, d. h.



ob auch hier Unterschiede in der Wirkung einer die Gruppe — $CH_2 . CH = CH_2$ enthaltenden Verbindung von einer Substanz auftreten werden, die die Gruppe — $CH = CH . CH_3$ zur Seitenkette hat.

Es scheint nicht unwichtig, mit ein paar Worten auf die Verbrennungswärmen der Allyl- und Propenylverbindungen einzugehen.

Nach den Untersuchungen von Stohmann und Langbein[28]) ist der Wärmewerth dieser isomeren Verbindungen wesentlich verschieden, so zwar, dass die Allylverbindungen regelmässig einen erheblich höheren Wärmewerth besitzen, als die Propenylverbindungen. Daraus ergiebt sich, dass den ersteren, die die labileren sind, ein höherer Energiegehalt zukommt, als den stabilen Propenylverbindungen. Man könnte demgemäss die Wirkungsunterschiede dadurch erklären, dass das labile und energiebegabte Allylderivat mit dem gleichfalls labilen Protoplasma in heftige Reaction tritt, während das stabile Propenylderivat es unbeeinflusst lässt.

III. Apiol.

Die Früchte von Apium Petroselinum L. (Petroselinum sativum Hoffmann) enthalten bis zu 2,8 Proc. ätherisches Oel, aus dem sich, wie auch aus dem wässrigen Destillat, nach einiger Zeit weisse lange Nadeln abscheiden. Dieser sogenannte „Petersiliencampher“ wurde zuerst 1823 von dem Baseler Apotheker Stange[29]) entdeckt und später von Blanchet und Sell[30]) genauer untersucht. Gerichten[31]) ertheilte ihm den Namen Apiol. Durch die schönen Untersuchungen von Ciamician und Silber[32]) sind wir über seine Eigenschaften und seine Constitution sehr genau unterrichtet worden.

Das Apiol bildet spröde nadelförmige Krystalle, deren Schmelzpunkt bei 30°, deren Siedepunkt bei 294° liegt. Sie riechen schwach nach Petersilie und schmecken brennend aromatisch. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat geht das Apiol in die bei 175° schmelzende Apiolsäure $C_{10}H_{10}O_6$ über. Das Apiol selbst hat folgende Constitution:

$$C_6H \begin{cases} CH_2 . CH = CH_2 \\ OCH_3 \\ OCH_3 \\ \begin{matrix} O \\ O \end{matrix} > CH_2 \end{cases}$$

d. h. es ist der Dimethylmethylenäther eines Allyltetraoxybenzols und unterscheidet sich vom Safrol durch Substitution von 2 Methoxylgruppen.

Durch Kochen mit alkoholischem Kali geht es in Isapiol über, das bei 56° schmilzt und bei 304° siedet. Es ist isomer mit dem

Apiol. Die Verschiedenheit zwischen beiden ist ebenso, wie beim Safrol und Isosafrol, durch die Structur der C_3H_5-Gruppe bedingt, die im Isapiol als Propenyl. $-CH=CH-CH_3$ aufzufassen ist.

Von dem eben beschriebenen wohlcharakterisirten und einheitlichen Apiol ist scharf zu trennen ein älteres aus Petersiliensamen hergestelltes pharmaceutisches Präparat, dem seine Darsteller den Namen Apiol beigelegt hatten. Es ist nothwendig, darauf näher einzugehen, weil in manchen Lehrbüchern (z. B. Husemann's Handbuch der Arzneimittellehre, 3. Auflage, und Ewald's Handbuch der Arzneiverordnungslehre. 12. Aufl.) diese beiden Apiole mit einander verwechselt und die angeblichen Wirkungen des einen auf das andere bezogen worden sind.

Als Apiol bezeichneten 1852 Homolle und Joret eine aus dem alkoholischem Extracte der Petersilienfrüchte mittelst Aether gewonnene Flüssigkeit, die durch Digestion mit Bleiglätte vom Fett befreit wurde. Sie stellt ein farbloses öliges Liquidum dar von specifischem Petersiliengeruch, das sich mit Wasser nicht mischt und bei -12^0 noch nicht erstarrt.[33]) Dieses Apiol ist ganz sicherlich kein einheitlicher Körper. Es besteht nach Whitney's Untersuchungen[34]) aus ätherischem Oel, dem etwas weiches Harz beigemengt ist.

Von der physiologischen Wirkung dieses Apiols, das in enthusiastischer Weise als Ersatzmittel des Chinins bei Intermittens angepriesen wurde, berichten Homolle und Joret[35]), dass 0,5—1,0 g leichte Cerebralirritation bewirke. Nach 2—4 g soll Trunkenheit, Funkensehen, Betäubung, Ohrensausen, kurz ein dem Chininrausch sehr ähnlicher Zustand eintreten.

Von der Wirknng des krystallinischen Apiols und des Isapiols liegen nur spärliche Notizen über einige klinische Versuche vor, die von Cervellin und Lussana[36]) angestellt worden sind. Danach verursacht das Isapiol in Dosen von 0,2—0,4 g Erregung des Herzens bei kräftigem und ausgedehntem Pulse, bei grösseren Dosen (0,6 bis 0,8 g) tritt dikroter Puls auf, der bis zu mehreren Tagen andauern kann. In einigen Fällen wurde Arhythmie des Herzens und unregelmässiger Puls beobachtet. Wie das Apiol, so verursacht auch das Isapiol Kopfschmerzen, Trunkenheit, nach wiederholter Einnahme Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit und sogar Fieber. Gegen Dysmenorrhoe waren beide ebenso wirkungslos, wie gegen Wechselfieber.

Um zur Schilderung meiner Versuche überzugehen, so wurde zunächst, leider ohne sichtbaren Erfolg, das Verhalten des Apiols im Stoffwechsel studirt. Es wurden an drei Kaninchen 5 Tage lang je 1,5 g Apiol in Emulsion verfüttert, also im Ganzen 22,5 g. Die Thiere

vertrugen es im Ganzen recht schlecht, magerten stark ab und liessen sehr wenig Harn. Aus den gesammelten Harnportionen konnte mittelst Aether nur eine sehr kleine zur Analyse ungenügende Menge einer Säure isolirt werden, die in Nadeln krystallisirte, in heissem Wasser etwas löslich und unlöslich in kaltem war. Mit Silbernitrat gab die mit Ammon neutralisirte Lösung der Säure einen krystallinischen Niederschlag. Wäre nicht der zu hohe Schmelzpunkt von 195° gewesen, so würde ich diese Säure für Apiolsäure angesprochen haben.

Auch bei einem Hunde, dem Apiol theils per os, theils subcutan beigebracht wurde, konnte im Harn nichts nachgewiesen werden, so dass es den Anschein hat, als ob der Körper sehr schwierig resorbirt würde, denn dass das Apiolmolecul vollständig oxydirt werden sollte, dürfte kaum anzunehmen sein.

Auf Frösche wirkte das Apiol qualitativ ähnlich dem Safrol, es bedarf aber grösserer Dosen und längerer Zeit, um die Wirkung vollständig sichtbar werden zu lassen. Letzterer Umstand lässt ebenfalls vermuthen, dass die Resorption des Apiols sehr langsam vor sich geht.

Versuch IX. 23. Juni 1893. R. esculenta.

10 h. 45 m. 1 ccm einer Emulsion mit 5 Proc. Apiol, also 0,05 g in den Brustlymphsack injicirt.

11 h. 15 m. Brustlymphsack geröthet. Das Thier tolerirt zeitweise die Rückenlage, vermag aber noch gut zu springen.

11 h. 25 m. Das Springen geschieht ungeschickt und träge.

11 h. 36 m. Vermag nicht mehr zu springen. Mechanisch gereizt, kriecht das Thier mühsam fort. Auf den Rücken gelegt vermag es sich nicht mehr umzudrehen.

12 h. 20 m. Derselbe Zustand. Das Thier ist für Reize noch immer empfänglich.

3 h. 15 m. Springen und Kriechen nicht möglich. Nur auf ganz starke Reize (Essigsäure) erfolgen Bewegungen. Röthung der Injectionsstelle vermindert. Athmet nur reflectorisch.

4 h. Respirationslos. Lähmung vollständig. Auch auf die stärksten Reize erfolgen keine Bewegungen.

5 h. 30 m. Derselbe Zustand. Das freigelegte Herz contrahirt sich gut, aber sehr unregelmässig.

Dieser Versuch zeigt, dass das Apiol eine tiefe Narkose zu erzeugen vermag, die mit dem Zustande völliger Reactionslosigkeit endet. In diesem Stadium erfolgt der Tod, wenigstens habe ich keinen Versuchsfrosch, der mit einer überhaupt wirksamen Dosis vergiftet worden war, sich erholen sehen. Zur Erzeugung einer narkotischen Wirkung ist vom Apiol mindestens 0,03 g, also die 6fache Menge des Safrols, erforderlich.

Kleinere Dosen von 0,02 Apiol, die die Reflexerregbarkeit und



Respiration ganz intact lassen, haben eine Wirkung auf das Herz. In dem oben angeführten Versuche war eine eigenthümliche Unregelmässigkeit der Herzcontractionen zu beobachten gewesen. Injicirt man einem gefensterten Frosch die eben erwähnte Dosis, so tritt zunächst, abgesehen von einer geringen Verminderung der Frequenz der Herzcontraction, nichts Bemerkenswerthes ein. Nach ungefähr 2 Stunden treten Perioden wesentlich beschleunigter Contractionen von ungefähr 20—30 Secunden Dauer auf. Dazwischen erfolgt die Herzarbeit wieder in gewöhnlichem Rhythmus. Diese Erscheinung dauert ungefähr 3 Stunden, und von da an wechseln rasche und langsame Contractionen regellos mit einander ab.

An Warmblütern, Kaninchen und einem Hunde ist es mir nicht gelungen, Symptome einer acuten Apiolwirkung zu erzielen. Die Ursache ist offenbar in der schweren Resorbirbarkeit des Apiols zu suchen. Von einer Injection in die Vene habe ich Abstand nehmen müssen, weil es nicht möglich war, eine feinvertheilte Emulsion von Apiol herzustellen. Es scheiden sich immer Krystalle darin ab, so dass die Application unmöglich ist. Auch die Einspritzung von Apiol in ätherischer Lösung unter die Haut ist verschiedentlich angewendet worden, und da ergiebt sich, dass dem Apiol eine starke örtliche Wirkung zukommt. Schon bei den Froschversuchen war wiederholt eine vorübergehende Röthung der Injectionsstelle zu bemerken gewesen. Bei den Kaninchen und dem Hunde zeigte sich stets am Applicationsorte eine ziemlich grosse nekrotisch-eitrige Infiltration. Eine reizende Wirkung auf die unverletzte Epidermis besitzt das Apiol nicht. Darauf bezügliche Versuche, in denen 10 proc. Apiolcollodium auf das Kaninchenohr und die Haut des menschlichen Unterarmes gepinselt wurde, verliefen durchaus negativ. Ein Hautreizmittel, wie das Senföl z. B., ist das Apiol nicht, wohl aber ein Eiterung erzeugendes Reizgift, wie es Winternitz[21]) für das Anethol festgestellt hat.

Allgemeine Symptome boten die Kaninchen nach einmaliger Dosis von 1,0—1,5 niemals. Eine länger fortgesetzte Zufuhr wurde nie länger als 8, höchstens 10 Tage hindurch vertragen. Die Thiere hörten in der Regel schon am 3. Tage auf zu fressen, magerten stark ab und liessen einen spärlichen dunkelgefärbten Harn. In zwei Fällen wurden auch blutige Faeces ausgeleert. Wenn bei einem so stark abgemagerten Thiere am 6. Tage die Apiolzufuhr ausgesetzt wurde, so ging es doch trotzdem zu Grunde. Ueber die Todesursache gab der fast in allen Fällen, abgesehen von unwesentlichen Abweichungen, übereinstimmende Sectionsbefund Aufklärung.

Als Beispiel diene folgendes Protokoll, das sich auf ein Kaninchen (2600 g schwer) bezieht, dem 6 Tage je 1,0, 3 Tage je 1,25 Apiol in Milch in den Magen gebracht worden war. In der Nacht vom 9. zum 10. Tage starb das Thier.

Section: Lungen hellroth, kein Oedem. Herz schlaff, beide Ventrikel enthalten flüssiges Blut. Magenschleimhaut blass. Im Darm ungefähr 4 cm unterhalb des Pylorus beginnend, eine grosse Anzahl theils punktförmiger, theils flächenhafter Blutungen auf der Schleimhaut, sich fast bis zur Bauhin'schen Klappe erstreckend. Der Inhalt des Dünndarms von beigemengtem Blute braunroth verfärbt. Colon lufthaltig, stark aufgetrieben. Leber gross, an den Rändern mattgelblichweiss. Das durchschneidende Messer beschlägt mit einer Fettschicht. Nieren etwas hyperämisch, sonst ohne Befund.

Eine so ausgesprochene Fettleber wie in diesem Falle war sonst nicht zu beobachten. Bei Thieren, die nach 5 Tagen starben, fehlte sie vollständig, während am 8. Tage nach dem Beginn der Apiolzufuhr eine beginnende Fettdegeneration der Leber zu bemerken war. Stets aber waren die Veränderungen auf der Darmschleimhaut die gleichen.

Es kann nach diesen Beobachtungen keinem Zweifel unterliegen, dass die Wirkungen des Apiols beim Warmblüter nach zwei Richtungen hin sich erstrecken.

Erstens übt es auf die Schleimhaut des Darmes eine stark reizende Wirkung aus, die zur Entstehung einer hochgradigen Gastroenteritis mit Blutungen in den Darm hinein Veranlassung giebt.

Zweitens zeigt sich beim Apiol, wenn auch nur in den protrahirtesten Vergiftungsfällen, deutliche Verfettung der Leber, also eine Stoffwechselwirkung, wie sie in noch viel höherem Grade oben vom Safrol berichtet worden ist. Diese allgemeine Wirkung giebt auch darüber Aufschluss, dass das Apiol wirklich zur Resorption gelangt ist.

Man kann also sagen, dass die Qualität der Allgemeinwirkung durch die beiden Methoxylgruppen, durch die sich das Apiol vom Safrol unterscheidet, nicht wesentlich geändert wird. Dagegen sind als etwas Neues starke localreizende Eigenschaften hinzugekommen, wie sie auch anderen Bestandtheilen ätherischer Oele eigenthümlich sind.

IV. Cubebin.

Der letzte Phenoläther, über den hier berichtet werden soll, ist das den bisher behandelten Verbindungen sehr nahe verwandte Cubebin.

Aus den vom ätherischen Oele befreiten Cubeben lässt sich mit

Spiritus ein krystallinischer Körper gewinnen, das zuerst 1839 von Soubeiran und Capitaine[37]) dargestellte Cubebin. Nach E. Schmidt[38]) beträgt der Gehalt guter Cubeben an Cubebin 2,5 Proc. Es bildet feine, weisse, nadelförmige Krystalle, die in Substanz völlig geschmacklos sind und in weingeistiger Lösung bitter schmecken. Sie lösen sich in Aether, Chloroform, heissem Alkohol leicht, sehr wenig in kaltem Alkohol und kochendem Wasser, gar nicht in kaltem Wasser und Alkalien. Seine Lösungen drehen die Polarisationsebene nach links. Es schmilzt bei 125° und lässt sich weder sublimiren noch destilliren. Aus den Untersuchungen von Pomeranz[39]), der das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe nachwies und beim Oxydiren mit Kaliumpermanganat Piperonylsäure erhalten hatte, geht hervor, dass das Cubebin als ein in der Seitenkette oxydirtes Safrol zu betrachten ist. Da es ausserdem seiner optischen Activität wegen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten muss, so kommt ihm nach Eykman[40]) folgende Structur zu

$$C_6H_3 \begin{cases} CHOH \,.\, CH = CH_2 \\ O \\ O \end{cases} \!\!> CH_2$$

Nach der Moleculargewichtsbestimmung muss diese Formel noch verdoppelt werden.

Zu meinen Versuchen benutzte ich Cubebin, das von Merck in Darmstadt bezogen worden war. Es zeigte den richtigen Schmelzpunkt von 125°. Zunächst erhielt ein grosser Hund innerhalb von 5 Tagen 36 g. Der Harn wies keine Reduction auf, ebensowenig konnte eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren festgestellt werden. Durch Behandeln des angesäuerten Harns mit Aether wurden nur kleine Mengen Hippursäure erhalten. Auch auf andere Methoden konnte aus dem Harn kein Oxydationsproduct gewonnen werden. Das Thier befand sich während des Versuches vollkommen wohl. Nachdem ich selbst 13 g Cubebin innerhalb eines Tages, ohne jede Störung des Befindens, genommen hatte, und die Untersuchung des hierauf entleerten Harnes ebenso ergebnisslos verlaufen war, kam ich zu der Vermuthung, dass das in Wasser und Alkalien unlösliche Cubebin wohl gar nicht resorbirt würde. Diese Vermuthung wurde durch folgenden Versuch bestätigt.

Versuch X. 28. Juli 1893.

Ein grosser Hund erhielt 5 g Cubebin mit reichlichem Fett gemengt. Der mit Knochen abgegrenzte Koth wurde gesammelt und dreimal mit kochendem Alkohol extrahirt. Nach dem Abdestilliren des Alkohols schieden sich in grosser Menge aus dem Rückstand schöne sternförmig

gruppirte Nadeln aus, die durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol gereinigt wurden. Wie die Schmelzpunktbestimmung zeigte, bestanden die Krystalle aus Cubebin. Gesammtmenge 3,5 g. Es waren also 70 Proc. wiedergewonnen worden.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass, wenn überhaupt, dann nur ein kleiner Theil des Cubebins zur Resorption gelangt. Wahrscheinlich wird aber gar nichts aufgenommen, und es wird so die völlige Wirkungslosigkeit des Cubebins auf das Beste erklärt.

Dieses negative Resultat steht in directem Widerspruch zu dem, was von Bernatzik[41]) über die Resorption und Ausscheidung des Cubebins berichtet worden ist. Nach Bernatzik's Versuchen wird es so rasch aufgenommen, dass es schon nach 1½ Stunde im Harn erscheint. Es konnte angeblich durch Ansäuern des Harns im krystallinischen und amorphen Zustande präcipitirt werden und liess sich im ätherischen Harnextract nachweisen.

Gegen diese Befunde lassen sich mannigfache Bedenken erheben. Zunächst war das zu diesen Versuchen verwendete Cubebin nicht rein, denn der Schmelzpunkt lag um circa 10° zu niedrig, so dass eine Verunreinigung mit amorphen Harzen anzunehmen ist. Sodann vermisst man genauere Angaben darüber, auf welche Weise die im Harn ausgeschiedene Substanz als unverändertes Cubebin erkannt worden ist. Sehr unwahrscheinlich ist es ohne Zweifel, dass das in Wasser und sogar in Kalilauge unlösliche Cubebin im Harn gelöst und daraus durch Säurezusatz fällbar sein sollte. Jedenfalls ist durch den oben geschilderten Versuch die Annahme der leichten Resorbirbarkeit völlig widerlegt.

Die absolute Wirkungslosigkeit des Cubebins hat E. Schmidt (a. a. O.) schon 1870 durch Versuche an sich selbst festgestellt, in denen er mehrere Male bis zu 6,0 g pro die verschluckte.

Ebenso ergebnisslos, wie diese Versuche, verliefen natürlich auch die auf Schmidt's Veranlassung an Tripperkranken angestellten therapeutischen Prüfungen.

Die im Vorstehenden besprochenen Phenoläther lassen, wenn wir vom Cubebin absehen, das durch seine Unlöslichkeit an der Entfaltung irgend welcher Wirkungen gehindert wird, in ihren physiologischen Eigenschaften eine gewisse Verwandtschaft mit den einfacheren Körpern der aromatischen Reihe nicht verkennen. Die Wirkung ist auf das Centralnervensystem gerichtet, auf die motorischen Apparate, das Gefäss- und Respirationscentrum, wie dies namentlich aus den angeführten Froschversuchen erhellt. Allerdings war die

Wirkung immer eine lähmende, eine Erregung der genannten Centren, wie sie durch Phenol, Kresol, Brenzcatechin, Guajacol und andere hervorgerufen wird, war bei den studirten Substanzen niemals festzustellen. Vielleicht deswegen, weil keine freie Hydroxylgruppe vorhanden ist?

Marfori glaubt die krampferzeugende Wirkung des Guajacols auf die eine, noch freie Hydroxylgruppe zurückführen zu können, und in der That hat diese Anschauung etwas Bestechendes, wenn man die Wirkungen des Brenzcatechins $C_6H_4(OH)_2$, des Guajacols $C_6H_4(OCH_3)OH$ und des Veratrols $C_6H_4(OCH_3)_2$ vergleicht. In der angeführten Reihenfolge zeigt sich eine Abnahme der krampferzeugenden Wirkung und auch ein Zurückgehen der Wirkungsintensität. Aehnlich verhalten sich das Anisol und Phenetol ($C_6H_4OCH_3$ und $C_6H_5OC_2H_5$) zum Phenol. Beide erzeugen keinerlei Erregungszustände und sind in viel geringerem Grade giftig. Es scheint sonach in der That eine gewisse Gesetzmässigkeit zu existiren. Indessen gilt diese Regel nur für die einfach constituirten Phenoläther, denn erstens zeigen die höheren Homologen der Phenole eine um so mehr abnehmende erregende Wirkung auf das Centralnervensystem, je kohlenstoffreicher die Seitenketten werden, so dass z. B. dem Thymol eine erregende Wirkung vollkommen fehlt (Husemann). Ferner ergiebt sich, was die Intensität der Giftwirkung angeht, zwischen Eugenol, das noch eine freie Hydroxylgruppe enthält, und dem Safrol, bei dem beide Hydroxyle veräthert sind, gerade das umgekehrte Verhältniss: Das Safrol hat eine viel stärkere Wirkung und erzeugt Lähmung, während das Eugenol in ziemlich grossen Dosen vertragen wird, ohne dass Vergiftungssymptome auftreten.

Die besonders interessante Wirkung auf den Stoffwechsel, die Verminderung der Oxydation, kommt, wie wir gesehen haben, dem Safrol und dem Apiol nicht allein zu, sie ist beim Thymol in ausgeprägter Weise beobachtet worden und scheint auch manchen Terpenen eigenthümlich zu sein, wie aus den Versuchen mit Rosmarin- und Poleyöl hervorgeht. Das Thymol ist das Phenol des Cymols, und es ist bekannt, dass die Terpene zum Theil wenigstens mit dem Cymol in naher Beziehung stehen. Ob das Cymol selbst ähnliche Störungen im Stoffwechsel hervorruft, ist mir nicht bekannt. Jedenfalls aber scheint auch diese oxydationshemmende Wirkung von den am Benzolkern hängenden längeren Seitenketten abhängig zu sein. Dass die Constitution dieser Seitenketten selbst dabei nicht gleichgültig ist, geht aus den verschiedenen Wirkungen des Safrols und Isosafrols hervor.

Literaturverzeichniss.

1. Zeitschrift für physiol. Chemie. IV. S. 296.
2. Ueber Stoffwechselproducte aromatischer Körper. Inaug.-Diss. Berlin 1887.
3. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII. S. 181. 1888.
4. Ann. di Chim. e di Farmacol. XI. p. 304. Referirt Chem. Centralbl. 1890. II. S. 155.

4b. Zeitschr. f. phys. Chem. IV. S. 209. 1880.

5. Ann. di Chim. e di Farm. 4. Ser. III. p. 273. Referirt, J.-B. f. Thierchem. XVI. S. 80. 1886.
6. Sull' azione terapeutica dell'eugenol etc. Tesi. Turino 1885. Referirt J.-B. f. Thierchem. XVI. S. 81. 1886.
7. Pharm. Journ. and Trans. XVII. p. 989. 1887.
8. Flückiger, Pharmakognosie. 3. Aufl. 1891. S. 534.
9. Bericht von Schimmel & Co. Leipzig Oct. 1894.
10. Archiv d. Pharm. Bd. CXCIII. S. 78.
11. Murray, Apparat. medicamin. Göttingen 1887. IV. S. 534.
12. Richter, Ausführliche Arzneimittellehre. Berlin 1828. III. S. 173.
13. Mynsycht, Thesaurus et Armamentarium medico-chymicum. Lugdun. 1655. p. 59.
14. Ber. d. d. chem. Ges. 1886. S. 1098. 1889. S. 2863.
15. Ebenda. 1884. S. 1935.

15b. Ebenda. 1892. S. 2879.

16. Rec. trav. chim. Pays Bas IV. p. 32. 1885. Ber. d. d. chem. Ges. 1889. S. 2748. 1890. S. 855.
17. Ebenda. 1890. S. 1159. 1892. S. 1470.
18. Nencki und Ziegler, Ebenda. 1872. S. 749. Jacobsen, Ebenda. 1879. S. 1512.
19. Ann. d. Chem. und Pharm. CLII. S. 40.
20. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V. S. 109. 1875.
21. Ebenda. Bd. XXXV. S. 77. 1895.
22. Ebenda. Bd. XXVIII. S. 97. 1890.

22b. Ebenda. Bd. IV. S. 280. 1875.

23. Inaug.-Diss. Halle 1878, vgl. Lewin, Lehrbuch der Toxikol. S. 289.
24. Therap. Monatsh. IV. S. 448. 1890.
25. Repertoire de Pharm. 1885. p. 68 und Archiv der Pharm. 1885. S. 512.
26. Therap. Gazette. 1886. p. 129.
27. Ebenda. 1889. p. 66.
28. Sitzungsber. d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. math.-phys. Klasse 1892. S. 307. Referirt Chem. Centralbl. 1892. II. S. 819.
29. Buchner's Repertor. der Pharm. XV. 108.
30. Ann. d. Chemie u. Pharm. IV. S. 267. 1836.
31. Ber. d. d. chem. Ges. 1876. S. 1477.
32. Ebenda. 1888. S. 913, 1621, 2129.
    1889. S. 119.
    1890. S. 2283.
33. Journ. de Pharm. et de Chim. XXVIII. p. 212.

34. Pharm. Journ. and Trans. X. p. 585. 1880.
35. Union méd. 1885. Referirt in Canstatt's Jahresberichten der Pharmakognosie. 1855.
36. Ber. d. d. chem. Ges. 1888. S. 1632.
37. Journ. de Pharm. et de Chim. XXVI. S. 75. 1840.
38. Archiv der Pharm. CXCI. S. 32. 1870.
39. Monatsh. d. Chem. VIII. S. 466. IX. S. 323.
40. Ber. d. d. chem. Ges. 1890. S. 856.
41. Neues Repertor. der Pharm. XIV. S. 120. 1865.

XXIII.

Aus dem pathol. Laboratorium von Prof. Stokvis zu Amsterdam.

Beiträge zur Lehre der Immunität und Idiosynkrasie.

Von

Dr. H. Zeehuisen,
I. Assistent des Laboratoriums.

(Mit 4 Curven.)

I. Ueber den Einfluss der Körpertemperatur auf die Wirkung einiger Gifte an Tauben (Fortsetzung).

2. Morphin. Die Taube wurde bis vor sehr kurzer Zeit für ein gegen die Morphinwirkung völlig immunes Thier gehalten. Neulich haben die unter Falck's Leitung von seinem Schüler Brüning angestellten Versuche gezeigt, dass diese Immunität nur eine relative ist [1]), und ich selbst habe in einem in demselben Jahre in Utrecht gehaltenen Vortrage [2]) die narkotisirende Wirkung des Morphiums bei der Taube auseinandergesetzt. Indem Brüning die minimale letale Giftmenge für die Taube 17 mal grösser fand als für den Hund, betrug dementsprechend in meinen Versuchen die minimale toxische Quantität (bei der subcutanen Injection) ungefähr 30—45 mg des salzsauren Morphins pro Kilogramm Körpergewicht (beim Hunde ungefähr 2 mg) und war die minimale letale Giftmenge zwischen 400 und 500 mg pro Kilogramm Körpergewicht gelegen.

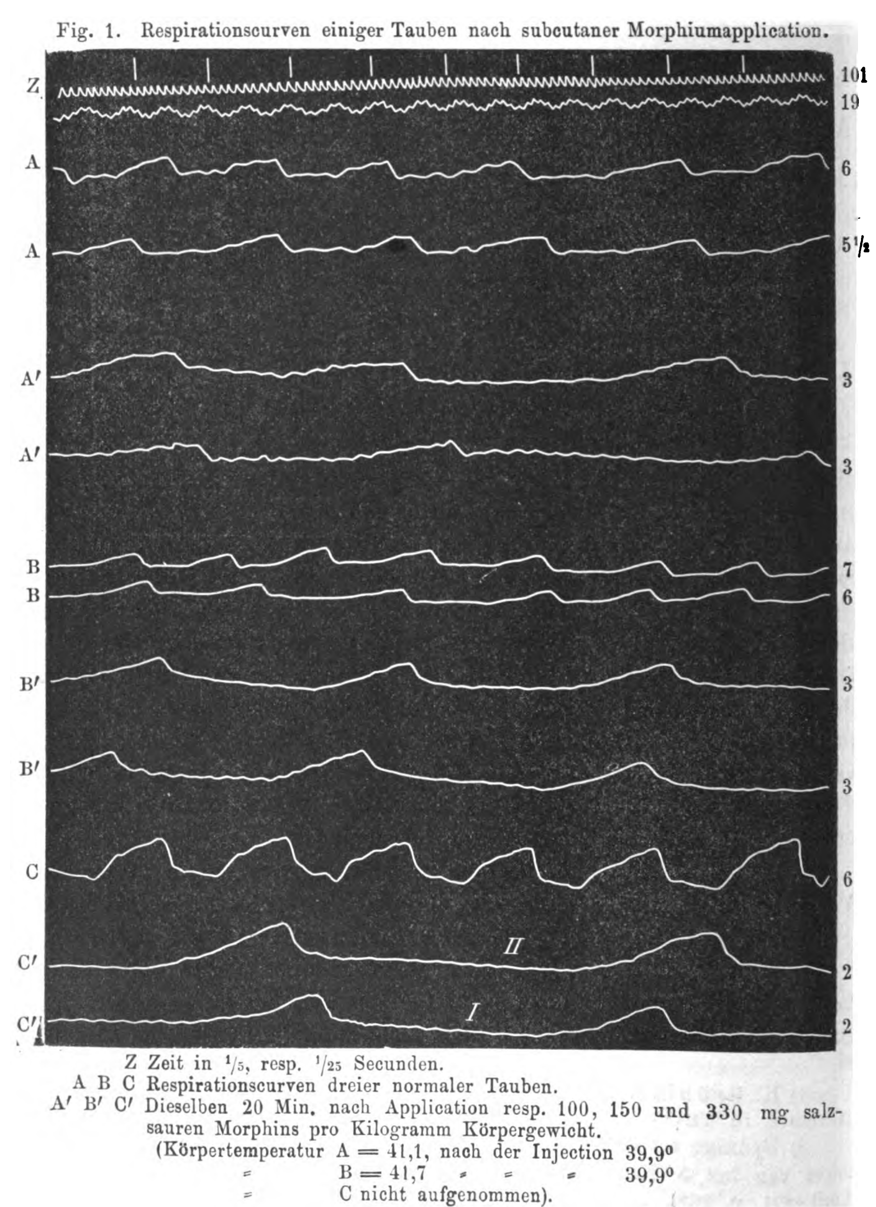
Die Application kleinerer toxischer Mengen erzeugte in meinen Versuchen eine mit Zeichen motorischer Schwäche einhergehende leichte Benommenheit, eine gewisse Schläfrigkeit, welche auch von Brüning hervorgehoben wurde. Das Thier konnte nicht die stehende Position beibehalten, fiel langsam auf den Bauch und war in mehreren Fällen nicht mehr im Stande, zu fliegen;

1) K. Brüning, Ueber Morphin und Codein. Diss. Kiel 1891, Husemann's Jahresber. in Virchow und Hirsch. 1891. S. 441 (Original nicht zugänglich).

2) Bydrage tot de kennis der immuniteit tegenover enkele vergiften (Handelingen van het 3. Nederlandsche Natuur- en Geneeskundig Congres te Utrecht. April 1891. p. 268).

leichtere Flügelkrämpfe, allgemeiner leichter Tremor, etwas erhöhte Reflexerregbarkeit und abwechselndes langsames Schliessen und Oeffnen der Augenlider fügten sich zu diesem Bilde. Mitunter trat auch Erbrechen auf. Die

Fig. 1. Respirationscurven einiger Tauben nach subcutaner Morphiumapplication.



Z Zeit in $^1/_5$, resp. $^1/_{25}$ Secunden.
A B C Respirationscurven dreier normaler Tauben.
A′ B′ C′ Dieselben 20 Min. nach Application resp. 100, 150 und 330 mg salzsauren Morphins pro Kilogramm Körpergewicht.
(Körpertemperatur A = 41,1, nach der Injection 39,9°
" B = 41,7 " " " 39,9°
" C nicht aufgenommen).

Respirationsbewegungen wurden sehr oberflächlich, die Frequenz derselben verlangsamt; die Körpertemperatur wurde herabgesetzt.[1])

Die Respirationsbewegungen zeigten nämlich eine gewisse Abflächung, dieselben waren bei der in der Glasglocke ruhig liegenden Taube kaum wahrnehmbar. An der Curve (Fig. 1, S. 376) waren die Wellen aus äusseren Gründen nicht immer so oberflächlich; dennoch gingen die Inspirations- und Exspirationsbewegungen nur sehr allmählich in einander über. Die Exspirationsstösse der Apomorphinthiere wurden hier gänzlich vermisst. Indem diese Veränderung der Respiration schon nach der Application geringer Mengen (30 mg pro Kilogramm Körpergewicht, Tab. VIII, Vers. Nr. 1) vollkommen ausgeprägt erschien, wurde dieselbe nach der Injection etwas grösserer Mengen sehr beträchtlich. Ebenso wurde schon nach der Einverleibung kleiner Giftmengen eine energische Respirationsverlangsamung erhalten (Tab. VIII, Vers. 1—7), nämlich bis zur Hälfte der Frequenz, während grössere Mengen (Vers. 7, 330 mg pro Kilogramm Körpergewicht) die Respirationsfrequenz mehrmals bis auf ein Drittel der normalen Frequenz herabsetzten.

Die Körpertemperatur wurde nach der Application kleinerer Giftmengen in der Regel stärker erniedrigt, als nach derjenigen grösserer Quanta; so z. B. nach 40 und 50 mg um 3,6° (nach 60—100 Min.), nach 100—150 mg um 2—3° C. Bisweilen war die Temperaturerniedrigung etwas geringer (in Versuch Nr. 4 z. B. nur 1,4° C.), was zum Theile den Flügelkrämpfen, zum Theile individuellen Differenzen zugemuthet werden könnte.

Die Pulsfrequenz blieb, insofern sie sphygmographisch verfolgt wurde, ziemlich unverändert, dieselbe ist sowohl bei den normalen wie bei den mit Morphin behandelten Tauben sehr beträchtlich. Die Pupillen zeigten regelmässig nach der Application etwas grösserer Mengen eine gewisse Myosis.

Auch nach der Injection mittelgrosser Morphinmengen (100 bis 400 mg pro Kilogramm Körpergewicht) wurde die Bauchlage längere Zeit hinter einander, in der Regel einige Stunden, beibehalten, wenn dieselbe auch etwas frequenter durch Flügelkrämpfe unterbrochen wurde. Vergrösserte man aber die Giftmengen noch weiter, so trat, wie Brüning und ich unabhängig von einander gefunden haben, ein ganz anderes Bild ein, welches in groben Zügen dem nach der Appli-

1) Die von Brüning ausgesprochene Meinung, dass die Taube nach Morphiumapplication nicht erbricht, wird durch die in meinen Tabellen enthaltenen Angaben widerlegt.



cation letaler Apomorphinmengen auftretenden Symptomencomplex ähnelte, zuweilen durch ein kurzes narkotisches Stadium vorangegangen wurde. Auch hier war hauptsächlich nur eine Wirkung im Spiele, und zwar die Krampfwirkung. Die Krämpfe unterschieden sich aber wesentlich von Strychnin- und von Apomorphinkrämpfen. Man konnte nämlich keine eigentlichen Anfälle und keine vollkommen anfallsfreien Perioden unterscheiden, sondern die einzelnen Krampfanfälle gingen allmählich in einander über, so dass die Krämpfe als fast continuirliche erschienen.

Die zur Erzeugung der letalen Wirkung benöthigten Mengen waren, wie wir schon hervorhoben, ganz colossale, die geringste letale Menge betrug ungefähr 450—500 mg pro Kilogramm Körpergewicht; dennoch wurde sogar mittelst dieser Quantität nicht constant der letale Ausgang erzielt. Letzterer trat sicher ein nach Injection von 500—600 mg. Bei der Application dieser Mengen fehlte die narkotisirende Wirkung vollständig, ebenso wie die beschriebenen Respirationsveränderungen und die Erniedrigung der Körpertemperatur. In Bezug auf das Fortfallen dieser Wirkungen gelten die schon bei dem Apomorphin angeführten Gründe, die Krämpfe heben nicht nur die Verlangsamung der Respirationsfrequenz, sondern auch die Erniedrigung der Körpertemperatur auf (vgl. Tab. X, Vers. 5a).

a) Der Einfluss der Abkühlung auf die Morphiumwirkung bei der Taube offenbart sich als eine sehr erhebliche Erniedrigung der Gehirnwirkung des Morphins. Die Erhöhung der Reflexerregbarkeit und die localen Krämpfe (Flügelkrämpfe), welche auch bei nicht abgekühlten Tauben inconstant auftreten und ziemlich grosse individuelle Schwankungen darbieten, wurde weniger intensiv herabgesetzt, ebenso die nur bei etwas grösseren Morphinmengen zu beobachtende Pupillenverengerung, welche bei den abgekühlten Tauben niemals deutlich ausgesprochen erschien; am wenigsten wurde die temperaturherabsetzende und (noch weniger) die respirationsverändernde Wirkung beeinflusst.

Die deletäre Wirkung und die Krampfwirkung scheinen durch die Abkühlung nicht gefördert zu werden. Indess sind die zur Hervorrufung dieser Wirkungen zu injicirenden Giftmengen so massiv, dass die Concentration der Morphinlösungen hier sehr gross (10 Proc.) sein muss, und die Versuche daher nicht immer den wünschenswerthen Grad der Genauigkeit beanspruchen können. Kleine Differenzen können mir hier vielleicht entgangen sein.

Schon eine Herabsetzung der Körpertemperatur um 2—3° C. (Vers. 1, der Tab. VII, S. 394) übte auf die narkotische Morphiumwir-

kung einen so hemmenden Einfluss aus, dass das abgekühlte Thier nach Einverleibung von 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht erst nach 14 Min. leichte Flügelkrämpfe darbot, und erst nach 68 Min. dauernd die Bauchlage eingenommen hatte. Ein um 7,8° C. abgekühltes[1]) Thier nahm die Bauchlage erst nach 1 1/2 Stunden ein (Vers. 4).

Für die anderen Wirkungen ist die Entscheidung schwieriger. Was zuerst die localen Krämpfe und den Tremor betrifft, so sind dieselben überhaupt nicht leicht von den durch die Abkühlung selbst hervorgerufenen Krampfwirkungen zu unterscheiden. Indess fehlen sie auch einige Male nach Morphinapplication bei der normalen Taube. Ueber die Erhöhung der Reflexerregbarkeit, welche bei dem nicht mit Morphin behandelten Wasserthiere fehlt, und welche man als die Strychninwirkung des Morphins betrachten könnte, geben die Versuche dagegen genügenden Aufschluss. Dieselbe kommt im Allgemeinen später und weniger ausgeprägt als am normalen Thiere zum Vorschein. Schliesslich ist auch die Myosis bei den abgekühlten Tauben sehr wenig ausgesprochen, und wenn sie vorhanden ist, so tritt sie erst sehr spät auf.

Ueber die Wirkung des Morphiums auf die Respirationsfrequenz und auf die Körpertemperatur der abgekühlten Taube sind in der Tabelle VIII (S. 394) einige Angaben niedergelegt.

Nach der Application kleinster Giftmengen (30 mg pro Kilogramm Körpergewicht) ist die um 11,6° herabgesetzte Körpertemperatur schon nach 20 Min. wieder zu 36,2°, nach 60 Min. zu 39° herangestiegen; die Respirationsfrequenz aber, welche sofort nach der Abkühlung 35 betrug, sank nach der Injection noch weiter (nach 20 Min. 27, nach 60 Min. 30) und blieb längere Zeit äusserst langsam. Ungeachtet der Temperaturherabsetzung, welche ziemlich hochgradig war, sieht man also die typische Respirationsverlangsamung und, wie nebenbei bemerkt werden darf, auch die Abflächung der Respirationswellen in gewöhnlicher Weise zu Stande kommen (Fig. 1, S. 185, Heft 2 u. 3).

Nach der Injection grösserer Giftmengen geschieht die hemmende Wirkung auf die Temperatur aber ebenso prompt wie diejenige auf die Respirationsfrequenz.

Taube, 303 g (Tab. VIII, Nr. II, 396). Abkühlung 17° C. (von 42° C. bis auf 25° C.). Respiration des sehr collabirten Thieres unregelmässig,

---

1) Bei diesen Versuchen hat man mit dem Umstande, dass die Thiere schon durch die Abkühlung selbst sehr schwach werden und gern die Bauchlage einnehmen, Rechnung zu halten. Da die Bauchlage den am besten zu constatirenden Erfolg der narkotischen Wirkung darstellt, so wurden für diese Versuche sehr kräftige Thiere ausgewählt, welche nach dem kalten Bade nicht vollständig erschöpft waren. Die weniger kräftigen Thiere wurden deshalb nicht so stark abgekühlt.



kaum sichtbar. Das Thier wird 40 Min. sich selbst überlassen; die Körpertemperatur ist indess bis zu 32° C. gestiegen, die Respirationsfrequenz ist 45, Respiration regelmässig. Jetzt Injection von 40 mg salzsauren Morphins pro Kilogramm Körpergewicht. Wirkung auf die Respiration prompt und anhaltend. Körpertemperatur nach 15 Minuten 32,5°, nach 30 Min. 33,4°, nach 90 Min. 33,6°. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden war also die vorher schnell steigende Körpertemperatur nur um 1,6° C. gestiegen.

Taube, 410 g (Nr. V). Abkühlung vor der Injection nur 4° C. Unmittelbar nach der Injection mit 156 mg salzsauren Morphins (pro Kilogramm Körpergewicht) wird das Thier abermals bis zu 33° C. abgekühlt. Zwei und eine halbe Stunde nach dem Augenblick, in welchem das Thier zum zweiten Male das Wasser verlassen hat, beträgt die Temperatur nur 36,9°, ist also nur um 3,9° C. gestiegen.

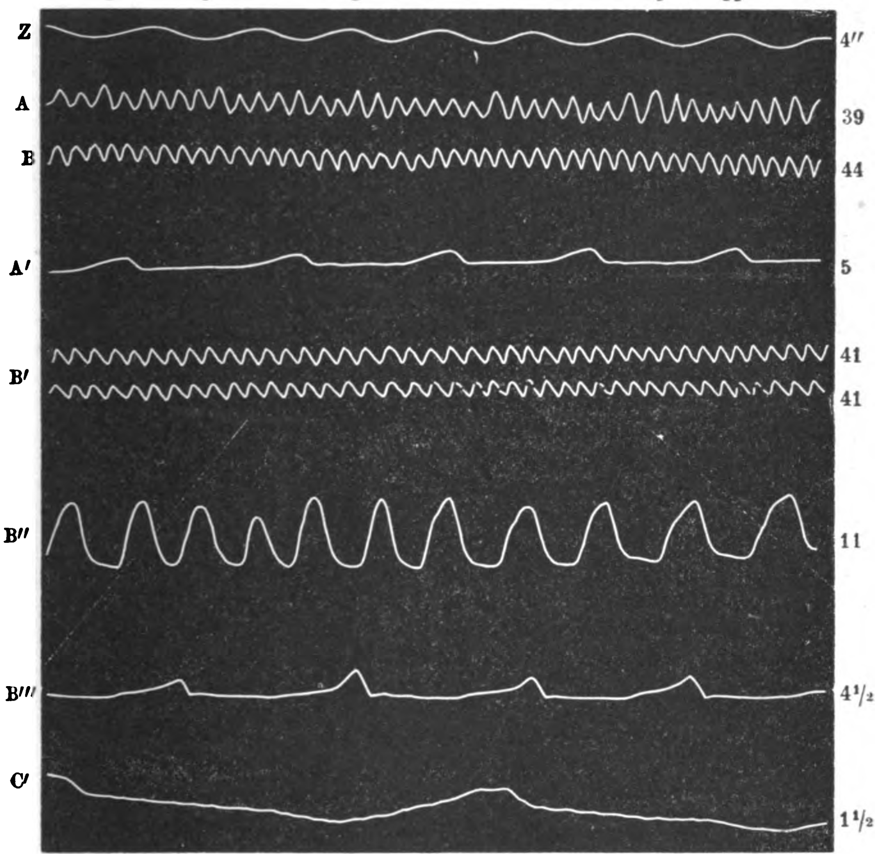
Im Allgemeinen lässt sich also behaupten, dass die hemmenden Morphinwirkungen auf die Respirationsfrequenz und auf das Wiederansteigen der Körpertemperatur der abgekühlten Taube, wenn auch vielleicht in einigen Fällen etwas erniedrigt, dennoch wenig gelitten haben. Diese Facta sind den nach Apomorphinapplication eintretenden Veränderungen völlig analog.

Nach der Application grösserer Morphinquantitäten ist noch immer die narkotisirende Wirkung der abgekühlten Taube sehr gering; dieselbe ist um so grösser, je geringer die Abkühlung gewesen ist (Tab. VII, Vers. 5 u. 6). Im Versuch 5 sieht man bei der um 2,2° C. abgekühlten Taube eine nicht geringere narkotisirende Wirkung zu Stande kommen nach der Injection von 37,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht, als im Versuch 6b bei der um 4,5° C. abgekühlten Taube nach 400 mg pro Kilogramm Körpergewicht, also nach Einverleibung einer 7mal grösseren Morphiummenge. Dieser Versuch liefert den klaren Beweis für die Abhängigkeit der Intensität der narkotisirenden Morphiumwirkung von dem Grade der Abkühlung; je intensiver letztere ist, um so grösser ceteris paribus die zur Erreichung des nämlichen Erfolges benöthigte Giftmenge gewählt werden muss. Denn an einer sehr intensiv abgekühlten Taube wird sogar nach der Application von 400 mg pro Kilogramm Körpergewicht keine oder nur eine äusserst geringe narkotisirende Wirkung beobachtet (Versuch 6b). Dennoch ist das Morphium (wie das Apomorphin) sogar bei hochgradig abgekühlten Tauben zur Resorption gelangt, wie einerseits aus der Respirationsverlangsamung, andererseits aus der in derselben Weise wie am normalen Thier nach der Application sehr grosser Giftmengen erfolgenden Krampfwirkung hervorgeht.

Die deletäre Wirkung des Morphiums, ebenso wie

die Krampfwirkung, scheint, wie gesagt, an normalen und abgekühlten Tauben ungefähr gleich zu sein. Dieses Factum spricht, nicht weniger als der eigenartige Charakter der Morphinkrämpfe, zu Gunsten einer specifischen Krampfwirkung des Morphins, und zwar scheint dieselbe eine ganz andere zu sein, als die in den Apomorphinversuchen beobachteten Krampfwirkungen. Die Combinirung der Apo-

Fig. 2. Respiration der langsam erhitzten Taube nach Morphiumapplication.



Z Zeit in ½ Secunden.

A, B Respiration der erwärmten Tauben (A = 43,7°, B = 43° C.) (vgl. S. 382).

A' Respiration 20 Min. nach Injection von 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

B' Resp. der nicht injicirten erhitzten Taube (Temp. resp. 44,6° u. 43° C.) nach derselben Periode.

B'' Resp. der zweiten Taube 20 Min. nach Injection von 30 mg Morphium pro Kilogramm Körpergewicht (Temp. 43,7° C.).

B''' Resp. desselben Thieres nach 40 Min. (Temp. 43,5°).

C' Resp. einer nicht erhitzten Taube 20 Min. nach Injection von 30 mg Morphium pro Kilogramm Körpergewicht (Temp. vor Injection 42,1°, nach 20 Minuten 40,9° C.).

morphin- und der Kältewirkung führte ja weit frequenter den Tod herbei, als diejenige der Abkühlung und der Morphinwirkung. Die Morphiumkrämpfe ziehen sich mehr in die Länge, als die Apomorphinkrämpfe; letztere stehen, was ihren blitzartigen Verlauf anbelangt, den bekannten Strychninkrämpfen näher als den Morphinkrämpfen.

b) *Erhitzung.* α. Langsame Erhitzung. Die nach langsamer Erhitzung auftretende Erhöhung der Körpertemperatur hatte einen *bedeutenden herabsetzenden Einfluss auf die corticale Morphiumwirkung* und modificirte im Allgemeinen die durch das Morphium hervorgerufenen Erscheinungen (Veränderungen der Körpertemperatur und der Respiration, Krampfwirkung) in derselben Weise wie diejenigen des Apomorphins, wie folgende Auszüge beweisen (Tab. IX, S. 396 u. Fig. 2, S. 381).

I. 50, resp. 30 mg salzsaures Morphin pro Kilogramm Körpergewicht (nicht erhitzte Controlthiere, vgl. die Tabelle und Fig. 2).

A. *Erhitztes Morphiumthier.* Körpergewicht 348 g, Giftmenge 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Das Thier setzt sich 5 Min. nach der Injection auf den Boden des Brutkastens nieder. Nach 20 Minuten wird es aus dem Ofen herausgenommen zur Aufnahme der Körpertemperatur und zur Registrirung der Athmung. Nach dem Wiederhineinsetzen in den Brutkasten legt es sich nicht wieder hin, hat mitunter leichte Krämpfe, welche nachher etwas stärker werden. Tod nach 41 Minuten. *Körpertemperatur unmittelbar nach dem Tode* 47,2° C.

B. *Erhitztes Controlthier* (wird gleichzeitig mit A erhitzt. Das Thier bleibt, abgesehen von der intensiven Polypnoe, sehr ruhig. 23 Min. nach der Injection des anderen Thieres wird es mit 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Nach 7 und 11 Min. Erbrechen, nach 12 Min. Flügelkrämpfe und Unruhe. Nach 20 Min. Bauchlage. Nach der kurz nachher vorgenommenen Aufnahme der Körpertemperatur bleibt das Thier aufrecht stehen, hat mitunter leichte Flügelkrämpfe. Nach 40 Min. in eine gewöhnliche kalte Glasglocke versetzt; 30 Min. später erfolgt zum zweiten Male Bauchlage. Körpertemperatur jetzt 42,2°, keine Flügelkrämpfe).

Die Körpertemperatur und die Respirationsfrequenz dieser Versuchsthiere erläutert folgendes Schema:

A	Körper-temp.	Resp.-Freq.	B	Körper-temp.	Resp.-Freq.
Vor der Erhitzung . . .	41,2°	?	Vor der Erhitzung . . .	41,6	?
Nach 6 St. 15 M. Erhitzg. (= 6 St. 40 M. „ Injection A)	43,7°	591	Nach 6 St. 15 Min. . . .	43°	523
Nach 7 St. (20 M. nach Injection von A) . .	44,6°	60	Nach 7 St. . . . . (Nach 7 St. 3 M. Inj. B)	43°	580
Nach 7 St. 21 M. (41 M. nach Injection v. A)	47,2° Tod				
Nach 7 St. 24 Min.			(also 24 Min. nach Inj.)	43,7°	131
Nach 7 St. 43 Min.			(also 40 Min. nach Inj.)	43,5°	60

II. 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht (nicht erhitztes Controlthier, vgl. die Tabelle). Das erhitzte Morphiumthier A legt sich nach 12 Min. auf den Boden; 1 Min. später Krämpfe. Tod nach 40 Min. Das erhitzte Controlthier B wird (gleichzeitig) genau behandelt wie A (mit 0,6 Proc. NaCl 1 ccm injicirt).

	A (Morphium)		B (erhitztes Controlthier)	
	Körpertemp.	Resp.-Freq.	Körpertemp.	Resp.-Freq.
Vor der Erhitzung . . .	41,1°	?	41°	?
Nach 7½ St. Erhitzung	**44,2°**	**574** (328)	**44,2°**	**585** (132)
Injection.				
Nach 7 Min.	—	184 (gezählt)	—	—
„ 10 „	**44,2°**	143 „	—	—
„ 25 „	—	60	43,7°	499
„ 40 „	46,2° (Tod)	—	43,3°	500

III. Zwei Tauben werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in möglichst gleicher Weise behandelt.

B. Nach 6 Std. 20 Min. Erhitzung, Körpertemperatur 43,6°, nach 6 Std. 48 Min. Körpertemperatur **44,4°**. Jetzt mit 75 mg pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Nach 3 Min. Erbrechen; Bauchlage nach 6 Min., durch Flügelkrämpfe unterbrochen. Allgemeine Krämpfe nach 17 Min. Tod nach 22 Min. Körpertemperatur unmittelbar nach dem Tode **47,5°** C. (Brutkasten nach der Injection von 49° C. bis auf 48° C. abgekühlt).

AA' Nach 6 Std. 20 Min. Erhitzung, Körpertemperatur 44,1°; Nach 7 Std. 44,1°, nach 7 Std. 25 Min. **44,1°**, Respirationsfrequenz 475. Nach 7 Std. 55 Min. Erhitzung mit 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Nach 25 Min. Körpertemperatur **44,8°**, Respirationsfrequenz 275. Bauchlage nach 26 Min. Allgemeine Krämpfe nach 40 Min. Nach 41 Min. wird das Thier aus den Brutkasten entfernt und setzt sich bald nachher auf den Bauch (Brutkasten nach der Injection von 48,5° bis auf 46° C. abgekühlt).

Die ausserordentliche Verlangsamung der Respiration, welche in diesen Versuchen nach der Morphiumapplication eingetreten ist, war vollkommen unabhängig von der Körpertemperatur, welche stets höher gefunden wurde als vor der Giftapplication. Die lähmende Wirkung des Morphins auf das Athmungscentrum ist also unverändert geblieben. Die Folgen dieser Lähmung des Athmungscentrums haben wir schon beim Apomorphin auseinandergesetzt. Hier beim Morphium treten dieselben noch weit constanter zu Tage. Keine einzige Morphiumeinspritzung wurde bei erhitzten Tauben von einer Erniedrigung der Körpertemperatur gefolgt. Constant war die intensive Erhöhung derselben, welche auch in denjenigen Fällen eintrat, in welchen die Temperatur des Mediums nachher herabgesetzt wurde, und in den meisten Fällen unter Krampfwirkung zum Tode führte. Die Polypnoe, welche das Thier vor der Hitzeeinwirkung schützte, ging bald vorüber; dabei wurden die ein-

zelnen Respirationen nicht, wie bei Apomorphin, tiefer, sondern sogar noch oberflächlicher.[1]) Die Lähmung des Athmungscentrums der erhitzten Taube ist also nach Morphinapplication noch vollständiger als nach derjenigen des Apomorphins, daher die Constanz der Temperaturerhöhung im ersteren Falle, das mitunter Ausbleiben derselben im letzteren.

Die Krampfwirkung des Morphins bei den langsam erhitzten Tauben kann nur zum Theil dem Morphin selbst zugemuthet werden; zum grösseren Theil resultirt dieselbe wahrscheinlich aus der bei intensiver Erhitzung schon spontan auftretenden Erhitzung des Thierkörpers selbst. Wir gewannen indessen den Eindruck, dass diese Krämpfe (ebenso wie diejenigen der Apomorphinthiere) nicht nur viel intensiver waren, sondern auch einen anderen Charakter trugen als die reinen Hitzekrämpfe, so dass vielleicht beide Ursachen hier bei dem Zustande kommen der Krämpfe im Spiele sein könnten.

Wenn wir in diesen Versuchsreihen die Erscheinungen seitens Respiration, Körpertemperatur, Krampfwirkung und deletärer Wirkung in den Vordergrund gestellt haben, so wollen wir damit nur das hohe Interesse dieser Veränderungen hervorheben, andererseits mögen hier die übrigen Morphiumerscheinungen kurz Erwähnung finden. Scheinbar sind dieselben durch die Erhitzung kaum beeinflusst; die mit 50 mg (pro Kilogramm Körpergewicht) injicirte Taube liess sich schon nach 5 Min. auf den Boden des Brutkastens nieder; die mit 30 mg behandelte nach 20 Min.; dennoch ist die Intensität der narkotisirenden Wirkung eine sehr geringe, die Dauer derselben eine sehr kurze. Schnell ging das narkotische Stadium vorüber, um einem Krampfstadium Raum zu machen. Das Morphium ist bei der erhitzten Taube also nur in geringem Maasse ein narkotisirendes, in hohem Maasse ein krampferregendes Gift, wie die Versuche mit etwas grösseren Morphiumgaben noch besser dargethan haben. Das mit 100 mg (pro Kilogramm Körpergewicht) injicirte Thier II A nahm nur für eine Minute die Bauchlage ein, das mit 75 mg behandelte nur für 4 Min. (resp. mit Unterbrechungen 10 Minuten). Die nicht erhitzten Controlthiere hatten eine sehr lange dauernde Narkose, obschon auch dieselben wiederholt zur Temperatur- und Respirationsaufnahme aus der Glocke entfernt wurden.

Die Pupillenveränderungen konnten bei dem erhitzten Thiere nicht genügend verfolgt werden, weil die Krämpfe jeder genauen Beob-

1) Diese Differenzen können, wie schon früher erörtert wurde, nicht in den Curven wiedergegeben werden. Für das Auge des Beobachters sind diese Veränderungen indessen vollkommen zugänglich.



achtung im Wege standen und die Grösse der Pupillen sehr beeinflussten. Bei zwei der erhitzten Thiere wurde Erbrechen constatirt, welches bei den nicht erhitzten Morphiumthieren fehlte (auch die erhitzten nicht injicirten Thiere haben nicht erbrochen). Die Brechwirkung schien also in diesem Versuche erhöht zu sein. Bei der Beurtheilung dieses Befundes dürften aber die bei den Apomorphinversuchen gewonnenen Erfahrungen nicht ausser Acht gelassen werden. Die beim Apomorphin erwähnten Fürsorgen gegen die schnelle Abkühlung dieser Thiere bei der Herausnahme aus dem Brutkasten sind nämlich bei den oben beschriebenen Morphiumversuchen nicht genau befolgt worden (vielleicht war hier auch individuelle Disposition im Spiele).

Im Allgemeinen constatiren wir also für die langsam erhitzte Taube:

1. die verringerte und schnell vorübergehende narkotisirende Wirkung; 2. die gesteigerte Krampfwirkung; 3. die Erhöhung der Körpertemperatur, welche sogar nach sehr geringen Morphiummengen beträchtlich war; 4. das Erhaltensein der Respirationsverlangsamung, das schnelle Vorübergehen der Dyspnoe; 5. die erhöhte Mortalität, welche noch grösser ist als bei den Apomorphintauben.

β. Schnelle Erhitzung. Die bei den langsam erhitzten Thieren beobachtete Erniedrigung der corticalen Morphinwirkungen wird in weit höherem Maasse nach schneller Erhitzung wahrgenommen, vollkommen analog an der beim Apomorphin erhaltenen Erniedrigung der psychomotorischen Reizwirkung. Der in der Tab. X enthaltene Versuch 1a illustrirt diese hemmende Einwirkung augenblicklicher Erhitzung in ausgezeichneter Weise:

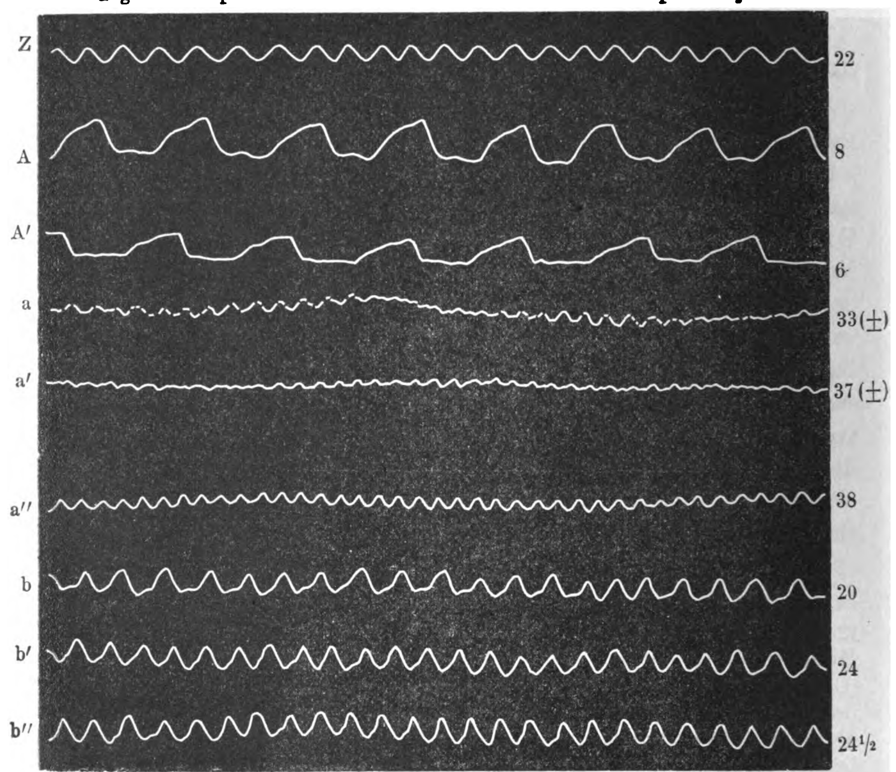
Das Thier wurde nach Erhitzung im Brutkasten bis zu 44° C. in der ersten Zeit nach der Injection (mit 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht) aus demselben entfernt gehalten. Nach 8 Min. Bauchlage. Einige Minuten später wurde dasselbe wieder in den Brutkasten zurückversetzt (Lufttemperatur 54° C.); es blieb jetzt in aufrechter Stellung, zeigte weder Krämpfe noch Unruhe. 18 Min. nach der Injection wurde es wiederum in die kalte Glasglocke eingesetzt; es zeigt jetzt zum zweiten Male leichte Krämpfe und sitzt 3 Min. später auf dem Boden. Dieses wechselnde Spiel konnte öfters wiederholt werden mit gleichem Erfolg.

Die Krampfwirkung und die letale Wirkung scheinen bei den schnell erhitzten Thieren nicht so ausserordentlich erhöht zu sein als bei den langsam erhitzten. Erst ziemlich hohe Morphingaben (Versuch 3 und 4) führten den Tod herbei. Es lag daher die Frage nahe, ob die Erhöhung der Körpertemperatur und die Respirationslähmung auch bei den schnell erhitzten Thieren zum letalen Ausgang beigetragen haben.

Diese Frage kann im positiven Sinne beantwortet werden. Beim Morphium, wo die untere Grenze der toxischen Wirkung viel weiter als beim Apomorphin von der niedrigsten letalen Giftmenge entfernt ist, konnten Versuche in dieser Richtung auch mit schnell erhitzten Thieren vorgenommen werden[1]):

I. Taube, 361 g, Körpertemperatur **42,6**° C., Respirationsfrequenz **40** (bei der Curvenaufnahme war das Thier unruhig). Erhitzung im erwärmten Brutkasten. Nach 40 Min. Körpertemperatur **43,4**°, Respirationsfrequenz

Fig. 3. Respiration der schnell erhitzten Taube nach Morphiuminjection.



Z Zeit in ⅕ Secunden (22 × ⅕ Secunden).
A A′ Normale Respiration (Temp. 42,6° C.). a a′ a″ Respirationen nach Erhitzung (während 40 Min.) bis 43,4°. a″ unmittelbar nach Herausnahme aus der Glocke. a′ u. a nach resp. 30 u. 60 Sec.; b″ b′ b Curven nach Injection von 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht und nochmaliger Erhitzung während 40 Minuten.

500. Injection mit **150** mg Morphium (pro Kilogramm Körpergewicht). Keine Narkose. Nach weiteren 40 Min. in dem Brutkasten Respirationsfrequenz ad maximum **320**, Körpertemperatur weit über **44**° C. Nachdem das Thier noch weitere 30 Minuten im Brutkasten verweilt hat,

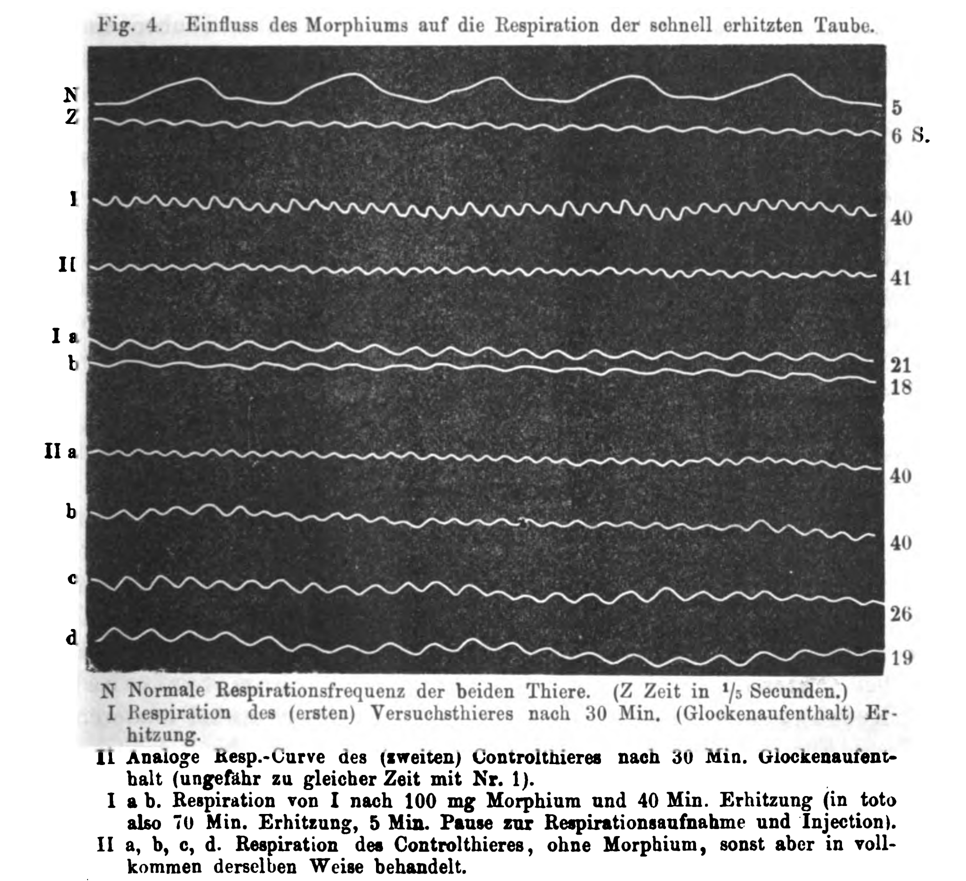
1) Diese Versuche sind nicht in die Tabellen aufgenommen.

schwankt die Respirationsfrequenz zwischen **300** und **320** pro Minute. Keine allgemeine Krämpfe (vgl. Fig. 3, S. 386).

II. Eine nicht injicirte Taube (Körpergewicht 375 g, Körpertemperatur 42^0 C.) wird 38 Min. in dem bis 54^0 C. erwärmten Brutkasten erhitzt. Respirationsfrequenz jetzt **675**. Das Thier 10 Min. ausserhalb des Brutkastens. Respirationsfrequenz jetzt 210, Körpertemperatur **43,2**^{0}.

Eine mit 150 mg (pro Kilogramm Körpergewicht) injicirte Taube wird sofort nach der Injection in den bis 54^0 C. erwärmten Brutkasten eingesetzt. Keine Narkose, kein Erbrechen, keine Krämpfe. Nach

Fig. 4. Einfluss des Morphiums auf die Respiration der schnell erhitzten Taube.



N Normale Respirationsfrequenz der beiden Thiere. (Z Zeit in $^1/_5$ Secunden.)
I Respiration des (ersten) Versuchsthieres nach 30 Min. (Glockenaufenthalt) Erhitzung.
II Analoge Resp.-Curve des (zweiten) Controlthieres nach 30 Min. Glockenaufenthalt (ungefähr zu gleicher Zeit mit Nr. 1).
I a b. Respiration von I nach 100 mg Morphium und 40 Min. Erhitzung (in toto also 70 Min. Erhitzung, 5 Min. Pause zur Respirationsaufnahme und Injection).
II a, b, c, d. Respiration des Controlthieres, ohne Morphium, sonst aber in vollkommen derselben Weise behandelt.

40 Min. Respirationsfrequenz **330**. Nach 10 Min. Aufenthalt in kalter Glasglocke Körpertemperatur **44,5**^{0}, Respirationsfrequenz 90.

III. Ein dritter Versuch wird in genügender Weise durch die Fig. 4 erläutert.

Diese schnell erhitzten Thiere sind also nach der Application von 100, resp. 150 mg (pro Kilogramm Körpergewicht) Morphin nicht

gestorben, obgleich die langsam erhitzten Thiere mehrmals einer Injection mit 50—80 mg Morphin erlagen. Die auch bei schnell erhitzten Tauben nach der Morphinbehandlung eintretende Erhöhung der Körpertemperatur ist aus den letztgenannten Versuchen sehr wahrscheinlich, obgleich der stringente Beweis hier nicht so leicht wie in den mit langsamer Erhitzung einhergehenden Versuchen erbracht werden kann. Wir erlauben uns, auf die Vorführung weiterer Experimente in dieser Richtung zu verzichten, indem die Analogie uns in den Stand setzt, auch bei den schnell erhitzten Tauben eine erhöhende Wirkung des Morphins auf die Körpertemperatur zu erwarten. Der verlangsamende Einfluss auf die Respirationsfrequenz ist unzweifelhaft vorhanden, aber sogar nach der Application von 150 mg Morphin nur ein mässiger. Die Verlangsamung der Respirationsfrequenz kann dennoch sehr gut verantwortlich gestellt werden, einerseits für das Zustandekommen der erhöhten Körpertemperatur und andererseits für die Erhöhung der Krampfwirkung und der Mortalität der erhitzten Tauben; die Lähmung des Athmungscentrums trat hier indessen nicht so leicht auf, indem die Polypnoe weit kürzer gedauert hatte und das Athmungscentrum also nicht so ermüdet war als bei den langsam erhitzten Tauben.

Die Brechwirkung war hier, wie beim Apomorphin, in der Regel erhöht, obschon der Brechact nicht nach jeder Morphinapplication schnell erhitzter Tauben erfolgte.

Zwischen den schnell (erhitzten) und den langsam erhitzten Tauben bestehen also folgende Unterschiede: 1. bei ersteren ist die Brechwirkung des Apomorphins nach kleinen Giftmengen sehr erhöht, bei letzteren erniedrigt; 2. bei ersteren fehlt die Krampfwirkung des Apomorphins nach kleinen Giftmengen häufiger als bei letzteren; 3. die Hemmung der psychomotorischen Reizungserscheinungen ist bei ersteren grösser als bei letzteren.

Für das Morphin finden wir gleichfalls bei schnell erhitzten Tauben eine stärkere Erniedrigung der corticalen Wirkung (Narkose) als bei langsam erhitzten, und ebenso die nämlichen Differenzen wie beim Apomorphin in der Krampfwirkung. Die Unterschiede in der Brechwirkung waren indessen nicht so sehr ins Auge fallende; zwar fand ich die Brechwirkung bei der schnell erhitzten Taube entschieden erhöht, dennoch ergab die langsame Erhitzung keine Herabsetzung dieser Wirkung. Letzteres Verhalten kann vielleicht zum Theil von der individuellen Disposition der einzelnen Versuchsthiere, zum anderen Theil von der durch das Morphin bei den erhitzten Tauben hervorgerufenen intensiveren Temperatur-

erhöhung, vielleicht auch von den nicht so schnell wie bei den Apomorphinthieren vorgenommenen Injectionen abhängig geachtet werden.

Das Athmungscentrum der langsam erhitzten Tauben wurde nach der Application beider Gifte schneller gelähmt als dasjenige der schnell erhitzten. Diese Differenz tritt am stärksten bei den Morphinthieren auf, bei welchen nicht nur die Respirationsfrequenz herabgesetzt, sondern die einzelnen Respirationen auch oberflächlicher waren als bei den Apomorphinthieren. Daher wirkten die beiden Gifte bei langsam erhitzten Thieren mehr temperaturerhöhend, krampferregend und deletär als bei schnell erhitzten, noch nicht ihrer Compensationsmechanismen beraubten Thieren.

Die Zusammenfassung der durch Apomorphinapplication bei erhitzten Tauben erhaltenen Wirkungen ergiebt also folgende Schlüsse:

1. Die corticale Wirkung des Morphins wird ebenso wie die Wirkung auf die psychomotorischen Centren (und auf das Brechcentrum) des Apomorphins durch die Erhitzung sehr erniedrigt, resp. aufgehoben, und zwar weit intensiver durch schnelle als durch langsame Erhitzung.

2. Die durch die beiden Gifte hervorgerufenen Respirationsveränderungen erfahren durch die Erhitzung keine bedeutende Abschwächung; die bei normalen (und auch bei abgekühlten) Tauben wahrgenommene Erniedrigung der Körpertemperatur bleibt aber in der Regel aus, und es erfolgt im Gegentheil eine Erhöhung derselben, welche ihren Grund in der Lähmung der Athmung, in dem Aufhören oder Verringern der Polypnoe findet. Diese Temperaturerhöhung tritt, ebenso wie die Respirationsverlangsamung, intensiver bei langsam als bei schnell erhitzten Tauben in die Erscheinung.

3. Die Krampfwirkung der beiden Gifte wird durch langsame Erhitzung sehr beträchtlich erhöht; die durch schnelle Erhitzung hervorgerufene Erhöhung derselben ist geringer, aber sowohl bei den Apomorphin- wie bei den Morphinthieren constant.

4. Die deletäre Wirkung wird, wie die Krampfwirkung, am intensivsten bei den langsam erhitzten Thieren gesteigert, so dass mitunter die Application kleiner Giftmengen den Tod des betreffenden Thieres herbeiführte.

Schlussbetrachtungen.

Die Wirkungen des Apomorphins und des Morphins sind in den vorliegenden Versuchen sowohl bei der normalen, wie bei

der abgekühlten und erhitzten Taube verfolgt. Bei der normalen Taube wurden durch geringe Giftmengen neben den corticalen Wirkungen (Schnabelbewegungen, resp. Narkose) und dem beim Apomorphin in der Regel auftretenden Erbrechen charakteristische Veränderungen der Athmung und der Körpertemperatur erhalten. Nach der Application grösserer Mengen fehlten diese Erscheinungen fast vollständig und traten anstatt derselben allgemeine Krämpfe auf, welche beim Apomorphin mit freien Intervallen abgewechselt wurden, beim Morphin fast continuirlich waren, und öfters den Tod der betreffenden Thiere herbeiführten. Die Aehnlichkeit dieser Krämpfe mit Strychninkrämpfen war sehr gross, vor Allem derjenigen der Apomorphintauben.

Bei abgekühlten und erhitzten Tauben erfolgte eine Herabsetzung der corticalen Apomorphin- und Morphinwirkungen (dieselben fehlten mitunter vollständig, oder traten nur in geringem Maasse, resp. verspätet, auf). Die dennoch stattgehabte Resorption des Giftes wird aus dem Erhaltensein der Respirationsveränderungen erwiesen, für die abgekühlten Thiere insbesondere noch dadurch, dass die Körpertemperatur nach der Application nicht zu kleiner Giftmengen weit langsamer zur normalen zurückkehrte als ohne dieselbe. Bei erhitzten Tauben konnte durch Apomorphinapplication in den meisten Fällen, durch Morphinapplication in der Regel keine Erniedrigung der Körpertemperatur erhalten werden; dieselbe war im Gegentheil oft, bei der langsam erhitzten Taube fast in allen Fällen, erhöht. Der Grund dieser Temperaturerhöhung war die durch die Giftapplication verursachte Athmungsverlangsamung, welche zur Aufhebung der die Hitzewirkung compensirenden „Polypnoe“ führte.

Die abgekühlten und die erhitzten Tauben haben also gewissermaassen eine Immunität gegen die corticale Giftwirkung des Apomorphins und des Morphins erhalten. Dieselbe war indessen nicht absolut; die „erworbene Immunität“ ist ja niemals eine absolute.[1]) Eine Erhöhung der Giftmenge war bei nicht zu intensiver Abkühlung, resp. Erhitzung, mehrmals im Stande, diese Wirkungen hervorzurufen. Indessen gab es auch in dieser Beziehung Grenzen, indem sowohl bei intensiver Abkühlung, z. B. unter 30° C., wie bei zu intensiver Erhitzung, jede Wirkung fehlte.[2]) Diese Aufhebung der Gift-

1) Die „angeborene“ Immunität der Taube gegen Opiumalkaloide hat sich in meinen Versuchen als ebenfalls nur relativ ergeben.

2) Es war mir nicht möglich, für die Erhitzung genaue Zahlen zu erhalten; die geringere Extensität der Erhitzung und die ziemlich complicirten Verhältnisse



wirkung ist weder von einer Verlangsamung der Resorption (s. o.), noch von einer Beschleunigung der Elimination des Giftes abhängig. Nach sehr langer Zeit können z. B. noch die Schnabelbewegungen der abgekühlten Apomorphinthiere, die Narkose der Morphinthiere, zu Stande kommen. Zur Erklärung dieser Immunität muss man also die durch die Abkühlung, resp. Erhitzung in den Organen und Organsystemen zu Stande kommenden Veränderungen zur Hülfe rufen. Jede Veränderung der Körpertemperatur entfaltet eine gewisse Einwirkung auf die corticalen Centren der Thiere, welche die Reizbarkeit derselben augenblicklich herabsetzt. Diese Herabsetzung ist nur temporär, d. h. wenn die Temperatur des Versuchsthieres rechtzeitig zur Norm zurückkehrt, tritt die corticale Giftwirkung dennoch ein; die Schädigung der corticalen Centren ist also nur eine geringe, vorübergehende, wenn nicht das Thier selbst durch die Temperaturveränderung getödtet wird.

Das Optimum der Körpertemperatur für die Wirkung des Apomorphins und des Morphins ist also für die (hoch temperirte) Taube die normale Temperatur ihres Körpers.

Das Brechcentrum verhält sich von dem skizzirten Verhalten einigermaassen abweichend, die Brechwirkung der genannten Gifte wird zwar im Allgemeinen durch Abkühlung, resp. Erhitzung, erniedrigt, resp. aufgehoben, die Reizbarkeit des Brechcentrums erhitzter Thiere gegen schnelle Temperaturveränderungen bleibt dennoch völlig unverändert.

Die Respirationsverlangsamung wurde sowohl bei abgekühlten wie bei erhöhten Thieren wahrgenommen: dieses Zeichen war die einzige unter allen Umständen (bei der Application nicht zu grosser Giftmengen) constant auftretende Erscheinung. Nur bei einzelnen hochgradig abgekühlten Tauben, welche infolge der Abkühlung eine unregelmässige Respiration hatten, wirkte das Apomorphin in kleinen Mengen bisweilen als Reiz auf das Respirationscentrum ein (conträre Giftwirkung); in grösseren Mengen bewirkte das Apomorphin durch Lähmung des Athmungscentrums bisweilen den Tod des Thieres.[1]) Die Verlangsamung der Athmung führte bei langsam erhitzten Thieren sehr oft zum tödtlichen Ausgang, welcher unter beträchtlicher Steigerung der Körpertemperatur und allgemeinen Krämpfen erfolgte. Bei schnell erhitzten Thieren,

bei der Erhitzung erlauben nicht die genaue Abstufung der Temperaturveränderungen wie bei der Abkühlung.

1) Ueber Morphium fehlen mir Erfahrungen in dieser Beziehung.

bei welchen die Polypnoe nur kurze Zeit bestanden hatte, war in der Regel die Respirationsfrequenz nicht so hochgradig, das Athmungscentrum resistenter, und erfolgte die deletäre Wirkung erst nach der Einwirkung grösserer Giftmengen.

Die durch die beiden Gifte bei der normalen Taube hervorgerufene Temperaturerniedrigung, welche bei den abgekühlten Thieren fast unverändert auftrat, fehlte bei den erhitzten Thieren in der Regel. Dieselbe war bei langsam erhitzten Thieren in einer Erhöhung der Körpertemperatur verändert, welche wiederholt die Todesursache war. Dass der den beiden Giften inhärenten Respirationsverlangsamung hier die Hauptrolle zukommt, ergab sich aus einigen mit Strychnin vorgenommenen (demnächst zu veröffentlichenden) Versuchen, aus welchen hervorging, dass das die Respirationsfrequenz der Taube nicht beeinflussende Strychnin bei erhitzten Thieren keine Temperaturerhöhung und keine Erhöhung der deletären Wirkung, im Gegentheil eine Herabsetzung der Mortalität, zu Tage förderte.

Die Krampfwirkung wurde durch Abkühlung in der Regel nicht sehr erhöht[1]), dagegen trat dieselbe bei langsam erhitzten Tauben schon nach relativ kleinen Giftmengen auf. Das Morphium schien in dieser Beziehung etwas bevorzugt zu sein, indem die langsam erhitzte Taube schon nach Application kleinerer toxischer Mengen in der Regel Krämpfe darbot. Bei schnell erhitzten Tauben war diese Erhöhung der Krampfwirkung viel geringer. Die Beeinflussung der Krämpfe durch Abkühlung und Erhitzung war also eine ganz andere als diejenige der Strychninkrämpfe, welche sowohl durch Abkühlung wie durch Erhitzung der Thiere mitigirt werden.

Die deletäre Wirkung hängt bei der normalen Taube mit der Krampfwirkung zusammen, nach sehr energischer Abkühlung oder nach langsamer Erhitzung kann dieselbe indessen ohne erhebliche Krampfwirkung zu Stande kommen. Bei abgekühlten Tauben erfolgte der Tod nach Morphiumapplication nicht frequenter als bei normalen, während derselbe nach Apomorphinapplication etwas frequenter war. Die erhitzten Thiere starben nur zum Theil durch die Krampfwirkung selbst; noch am ehesten war das bei den schnell erhitzten Tauben der Fall. Die langsam erhitzten Thiere starben durch die schon wiederholt auseinandergesetzte temperaturerhöhende Wirkung

2) Das Morphium rief bei der normalen wie bei der abgekühlten Taube in der Regel erst in sehr erheblichen Mengen Krämpfe hervor; beim Apomorphin war die Krampfwirkung bei den abgekühlten Thieren nach denselben Giftmengen in der Regel etwas stärker als bei nicht abgekühlten.



der Respirationsverlangsamung, welche mitunter schon durch sehr geringe Giftmengen zu Stande kam.

Schlüsse. 1. Bei der Taube wird die Geschwindigkeit der Resorption und Elimination des (subcutan applicirten) Apomorphins und Morphins weder durch Abkühlung, noch durch Erhitzung in auffälliger Weise beeinflusst.

2. Die psychomotorische Reizwirkung des Apomorphins und die narkotische Wirkung des Morphins („corticale" Wirkungen) werden durch Abkühlung und Erhitzung (bei der Taube) sehr gehemmt.

3. Die durch Apomorphin und Morphin hervorgerufene Respirationsverlangsamung bleibt bei abgekühlten und erhitzten Tauben in der Regel unverändert.

4. Die Körpertemperatur der abgekühlten Taube wird durch die beiden Gifte herabgesetzt, diejenige der langsam erhitzten in der Regel erhöht; bei schnell erhitzten Tauben erfolgt diese Erhöhung erst nach der Application etwas grösserer Giftmengen.

5. Die Ursache der bei erhitzten Tauben nach Apomorphin- und Morphinapplication auftretenden Temperaturerhöhung besteht in der Aufhebung der bei der erhitzten Taube vorhandenen Polypnoe.

6. Die Krampfwirkung und die deletäre Wirkung dieser Gifte werden durch Abkühlung nicht oder nur wenig, durch Erhitzung sehr gesteigert.

7. Die Brechwirkung der beiden Gifte wird durch Abkühlung, diejenige des Apomorphins durch langsame Erhitzung herabgesetzt. Durch schnelle Erhitzung wird die Brechwirkung der beiden Gifte befördert.

Tabelle VII. *Einfluss der Abkühlung auf die Morphiumwirkungen* (mit

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Abkühlung	Herabsetzung der Körpertemperatur in ° C.	Zustand des Thieres	Bauchlage nach Min.	Dauer d. narkot. Wirkung
1.	349	17,45	50	42,2°	—	—	normal	1 1/2	3 Std.
	322	16,1	50	41,3°	38,9°	2,2°	abgekühlt	68 (16)	3 Std.
2.	475	19	40	42,3°	—	—	normal	6 1/2	1 1/2 Std.
	322	12,9	40	42°	38,7°	3,3°	abgekühlt	15	2 Std.
3.	349	14	40	42°	—	—	normal	9	1 1/2 Std.
	322	12,9	40	41,9°	38,2°	3,7°	abgekühlt	16	1 1/2 Std.
4.	322	16,1	50	—	—	—	normal	4 1/2	3 Std.
	370	18,5	50	41,8°	34°	7,8°	abgekühlt	98	2 Std.
5.	307	15	48,8	42°	39°	3°	abgekühlt	80	2 Std.
	314	18	57,3	41,5°	39,3°	2,2°	abgekühlt	11	1 1/2 Std.
6a.	310	124	400	—	—	—	normal	4	2 Min.
	318	127	400	—	—	—	normal	2	lange
6b.	340	136	400	—	—	4,5o	abgekühlt	10	lange
	355	142	400	—	—	>8°	abgekühlt	nicht	—
7.	365	170	466	—	—	—	normal	4	2 Min.
	365	170	466	—	—	>12°	abgekühlt	nicht	—

Tabelle VIII. *Einfluss des Morphiums auf die Körpertemperatur*

Versuchs-nummer	Zustand des Thieres	Körper-gewicht in g	Dosis pro Kilogr. Körper-gewicht	Dosis in Milligr.	Tem-peratur	Temperatur nach Abkühlg.	Temperatur nach Morphiuminjection	Respirations-frequenz	Resp.-Frequenz des abgek. Thieres
1.	normal	350	30	10,5	42,1	—	Nach 23′ : 40,9° C. „ 60′ : 40,6° C.	50	—
2.	normal	267	40	10,68	42,7	—	„ 20′ : 40,7° C. „ 60′ : 39,1° C.	—	—
3.	normal	367	50	18,35	41,6	—	„ 13 1/2′ : 40° C. „ 40′ : 39° C. „ 100′ : 38° C.	—	—
4.	normal	370	52	19,25	41,4	—	„ 23′ : 41° C. „ 60′ : 40,3° C. „ 120′ : 40° C.	60	—
5.	normal	—	100	—	41,1	—	„ 20′ : 39,9° C. „ 60′ : 37,4° C.	70	—
6.	normal	373	150	56	41,7	—	„ 20′ : 39,9° C. „ 60′ : 38,8° C. „ 120′ : 39,3° C.	78	—
7.	normal	—	330	—	—	—	—	72	—

usnahme derjenigen auf die Körpertemperatur und Respirationsfrequenz).

rad der narkot. Virkung	Flügel-krämpfe nach Minuten	Allgemeine Krämpfe nach Minuten	Verlauf	Bemerkungen
intensiv	$2^1/_2$	—	—	Heftiges Erbrechen nach 17′.
intensiv	14	—	—	Nach 16′ hat das Thier einen Augenblick die Bauchlage angenommen, stand aber sofort wieder auf.
mässig	4	—	—	
mässig	5	—	—	
mässig	11	—	—	Erbrechen nach 2′ und nach 7′.
mässig	13	—	—	Schwanz berührt den Boden nach 13′.
intensiv	—	—	—	
mässig	—	—	—	
mässig	—	—	—	
mässig	17	—	—	Nach 7′ Nictitansbewegungen.
ehr leicht	3	keine	günstig	Fortwährend leichtere Krampfanfälle und Unruhe des Thieres.
intensiv	4	keine	günstig	Stundenlange, durch Krämpfe unterbrochene Bauchlage.
gering	—	keine	günstig	Bauchlage wiederholt unterbrochen, abwechselnd mit stehender Position.
—	54	keine	günstig	Nur d. Schwanz berührt den Boden d. Glasglocke.
ehr leicht	2	40′	Tod nach 51′	Erbrechen nach 4′ und nach 16′, ohne dass Mageninhalt herausbefördert wird.
—	?	$28^1/_2$′	Tod n. $48^1/_2$′	Krämpfe gleich heftig wie beim anderen Thiere. Fast ununterbrochene Flügelkrämpfe vor dem Stadium allgemeiner Krämpfe. Kein Erbrechen, Körpertemperatur sofort nach dem Tode 34,8° C.

nd die Respiration der normalen und der abgekühlten Taube.

espirationsfrequenz nach Morphium-injection	Bauchlage nach Min.	Flügel-krämpfe nach Min.	Bemerkungen
Nach 23′ : 29	16	3	
—	4	—	
—	$4^1/_2$	—	
Nach 120′ : 36	7	2	Sehr frequente Flügelkrämpfe.
= 20′ : 42	—	—	
= 30′ : 28			
= 20′ : 38	3	15	Myosis nach 6 Minuten.
= 60′ : 35			Colossale Erhöhung der Reflexerregbarkeit.
= 20′ : 24	—	—	

Versuchs-nummer	Zustand des Thieres	Körper-gewicht in g	Dosis pro Kilogr. Körpergewicht	Dosis in Milligramm	Temperatur	Temperatur nach Abkühlung	Temperatur nach Morphium-injection	Respirations-frequenz	Respirations-frequenz des abgekühlten Thiere[s]
I.	abgekühlt	318	30	9,54	42,6	31	Nach 20′ : 36,2° C. = 60′ : 39° C. = 90′ : 39,8° C.	54	35
II.	abgekühlt	303	40	12,12	42	32 (25)	(vor der Injection) Nach 40′ : 32° C. = 15′ : 32,5° C. = 30′ : 33,4° C. = 90′ : 33,6° C.	56	45 (unregel-mässig)
III.	abgekühlt	317	80	25,36	41,1	34,5	= 10′ : 35,5° C. = 25′ : 37° C. = 45′ : 37,7° C. = 85′ : 38,7° C. = 110′ : 38,7° C.	—	42
IV.	abgekühlt	300	100	30	42,1	26	= 20′ : 28° C. = 50′ : 31,2° C. = 80′ : 35° C.	75	30
V.	abgekühlt	410	150	61,5	42,5	38,5	(Nach 25′ : 33° C.) Nach 70′ < 35° C. = 120′ : 35,3° C. = 160′ : 36,9° C.	64	68

Tabelle IX. *Einfluss der langsam[en]*

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Zustand des Thieres	Körpertemperatur in ° C.	Körpertemperatur nach Erhitzung	Erhitzung in ° C.	Körpertemperatur nach Morphium-application	Respirations-frequenz des normalen Thier[es]
I C.	350	10,50	30	normal	42,1°	—	—	Nach 23′ : 40,9° C. = 60′ : 40,6° C.	50
I B.	306	9,18	30	erhitzt	41,6°	43 (bleibt 23′ constant bis zum Augenblick der Injection)	1,4°	= 21′ : 43,7° C. = 40′ : 43,5° C.	50
(I A′)	367	10,35	50	normal	41,6°	—	—	= 13½′ : 40° C. = 40′ : 39° C. = 100′ : 38° C.	nicht auf[-]genomme[n]
I A	348	17,40	50	erhitzt	41,2°	43,7°	2,5°	= 20′ : 44,6° C. = 41′ : 47,2° C.	nicht auf[-]genomme[n]

Respirationsfrequenz nach Morphiuminjection	Bauchlage nach Min.	Flügelkrämpfe nach Min.	Bemerkungen
Nach 20′ : 27	—	—	
" 60′ : 30			
" 15′ : 24	27	—	Collaps bei der Herausnahme aus dem Wasser; daher erst 40 Min. nachher injicirt.
" 10′ : 23	—	—	
" 100′ : 34			
" 20′ : 30	—	—	
" 50′ : 30			
" 80′ : 30			
(Nach 15′ : 26	—	—	Das Thier unmittelbar nach der Injection ins Wasser zurückversetzt (25 Min. in demselben gelassen).
" 25′ : 26)			
" 45′ : 28			
" 70′ : 28			
" 126′ : 24			
" 160′ : 28			

…rhitzung auf die Morphiumwirkungen.

… des erhitzten Thieres	Respirationsfrequenz nach Morphiumapplication	Bauchlage tritt ein nach Min.	Dauer der narkotischen Wirkung	Flügelkrämpfe nach Min.	Allgemeine Krämpfe nach Min.	Verlauf	Bemerkungen
—	Nach 23′ : 29 " 60′ : 29	16	einige Stdn.	3	—	günstig	
580 (523)	" 21′ : 181 " 40′ : 60	20	3 Min.	12	—	günstig	Nach 7′ und nach 11′ Erbrechen. Nach 40′ wird das Thier in eine kalte Glasglocke eingesetzt. 30′ später Bauchlage.
—	nicht aufgenommen	7	einige Stdn.	2	—	günstig	Oefters Flügelkrämpfe (leicht).
591	Nach 20′ : 60 Nachher unregelmässig	5	ungefähr 30′	—	25′ (leichte)	Tod nach 41 Minuten	Tod in Krämpfen. Das erhitzte, nicht mit Morphium injicirte Controlthier hat nur eine Körpertemperatur von 43°.

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Zustand des Thieres	Körpertemperatur in ° C.	Körpertemperatur nach Erhitzung	Erhitzung in ° C.	Körpertemperatur nach Morphium-application	Respirations-frequenz des normalen Thieres
(II A′)	?	?	100	normal	41,1°	—	—	Nach 20′ : 39,9° C. „ 60′ : 37,4° C.	70
II A	333	33,3	100	erhitzt	41,1°	44,2°	3,1°	„ 10′ : **44,2°** C. „ 40′ : **46,2°** C.	?
II B	323	nicht injicirt		erhitzt	41	44,2°	3,1°	„ 10′ : 43,7° C. „ 40′ : 43,3° C.	?
III B	270	20,25	75	erhitzt	42,5°	44,4°	1,9°	„ 22′ : **47,5°** C.	34
III A	363	nicht injicirt		erhitzt	41,5°	44,1°	2,6°	„ 35′ : 44,1° C.	32
III A′	363	18,15	50	erhitzt	41,5°	44,1°	2,6°	„ 25′ : **44,8°** C.	—

Tabelle X. *Einfluss der schnellen*

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemperatur des normalen Thieres	Körpertemperatur nach Erhitzung	Temperatur-steigerung in ° C.	Zustand des Thieres	Bauchlage tritt ein nach Min.	Dauer der narkotischen Wirkung
1.	**322**	**16,1**	**50**	**42°**	—	—	**normal**	**4½**	**3 Stunden**
	326	**16,3**	**50**	**42,3°**	**44°**	**1,7°**	**erhitzt**	**nicht**	—
1 a.	**397**	**19,85**	**50**	**42°**	**44°**	**2°**	**erhitzt**	**(8)**	—
2.	**368**	**18,4**	**50**	—	—	—	**normal**	**6**	**einige Stunden**
	379	**18,95**	**50**	—	**44,3°**	—	**erhitzt**	**nicht**	—
3.	**364**	**91**	**250**	**42,8°**	—	—	**normal**	**1**	**einige Stunden**
	350	**87,5**	**250**	**41,5°**	**42,5°**	**1°**	**erhitzt**	**3**	**2 Minuten**
4.	**318**	**127,2**	**400**	**41,1°**	—	—	**normal**	**2**	**(5 Stunden)**
	282	**112,8**	**400**	**41,4°**	**43,4°**	**2°**	**erhitzt**	—	—
5.	**342**	**171**	**500**	**41,9°**	—	—	**normal**	**½′**	**1½′**
5 a.	**400**	**200**	**500**	**43,1°**	—	—	**normal**	**1′**	**(12′)**
	365	**182,5**	**500**	**41,1°**	**43,6°**	**2,5°**	**erhitzt**	**½′**	**1′**

[...] des erhitzten Thieres	Respirationsfrequenz nach Morphiumapplication	Bauchlage tritt ein nach Min.	Dauer der narkotischen Wirkung	Flügelkrämpfe nach Min.	Allgemeine Krämpfe nach Min.	Verlauf	Bemerkungen
—	Nach 20′: 42 50′: 28	nicht beachtet			keine	günstig	
(328) 574	„ 7′: 184 „ 10′: 143 „ 25′: 60	12	1′	—	13′	Tod nach 40′	Tod in heftig. Krämpfen.
585	„ 20′: 489 „ 40′: 500	—	—	—	—	günstig	Das Thier zu gleicher Zeit und in genau derselben Weise behandelt wie d. Morphiumthier.
600	„ 13′: 250 „ 21′: 80	6	(4′) 10′	10	17′	Tod nach 22′	Erbrechen nach 3′.
550	„ 35′: 475	—	—	—	—	günstig	Erhitzung ungefähr 40′ länger fortgesetzt als bei III.
475	„ 20′: 275	26	14	20	40′	günstig (dass. Thier wie A III)	Das Thier nach 41′ aus d. Brutkasten entf.

Erhitzung auf die Morphiumwirkungen.

[...] narkotischen Wirkung	Flügelkrämpfe nach Min.	Allgemeine Krämpfe nach Min.	Verlauf	Bemerkungen (Lufttemperatur 54° C.)
itensiv	—	—	günstig	
—	50	—	günstig	Erbrechen nach 4½′. Nach 50′ leichte Flügelkrämpfe. Sonst keine Erscheinungen.
—	—	—	günstig	Controlthier abwechselnd in und ausserhalb des Brutkastens. Unmittelbar nach der Injection in der kalten Glasglocke; nach 8′ Bauchlage. Nach der Zurückversetzung in den Brutkasten stehende Position. Versuch zu wiederholten Malen abgewechselt.
itensiv	—	—	günstig	
—	—	—	günstig	Wiederholtes Erbrechen vor der Injection. 20′ nach der Injection wird die Flamme unter dem Brutkasten entfernt. Das Thier setzt sich nach einer Stunde auf den Boden desselben nieder.
itensiv	—	—	günstig	Körpertemperatur 45′ nach der Injection 40,5° C.
gering	5	9	Tod nach 2 Stunden	Würgebewegungen nach 3′. Später fortwährende Krämpfe.
—	4	—	günstig	Nach 18′ steht das Thier auf. 2′ später legt es sich hin und bleibt ruhig sitzen.
—	—	1	Tod nach 1 Stunde	Körpertemperatur unmittelbar nach dem Tode nur 41,5° C.
sehr gering	3	6	Tod nach 12 Minuten	
sehr gering	—	3	Tod nach 42 Minuten	Bauchlage durch die Krampfanfälle zeitweise abgebrochen. Körpertemperatur unmittelbar nach dem Tode 44,2° C.
sehr gering	—	4	Tod nach 12 Minuten	Körpertemperatur unmittelbar nach dem Tode 46,7° C.

TABELLE XI. *Vergleichendes Schema des Einflusses der Abkühlung und der Erhitzung auf die Morphiumwirkungen bei der Taube.*

A. Wirkungen kleinerer Giftmengen.

	I. Normale Taube	II. Abgekühlte Taube	III. Langsam erhitzte Taube	IV. Schnell erhitzte Taube	Bemerkungen
1. Narkose	constant	fehlt	fehlt (resp. abgeschwächt)	fehlt	
2. Flügelkrämpfe	in d. Regel positiv	mitunter positiv	erhöht	nicht deutlich erhöht	
3. Myosis	wechselnd	negativ	nicht deutlich	nicht deutlich	
4. Temperaturherabsetzung	constant	fast constant	fehlend [1])	nicht immer vorhanden	[1]) constant erhöht.
5. Respirationsherabsetzung	constant	constant	constant	constant	
6. Krämpfe	fehlen	fehlen	(fehlen nur nach sehr kleinen Giftmengen	fehlen	
7. Ausgang	günstig	günstig	sehr oft letal	günstig	
8. (Erbrechen)	(öfters auftretend)	(fehlt)	(öfters auftretend)	(erhöht, oft auftretend)	

B. Wirkung grösserer und fast letaler Giftmengen.

	I. Normale Taube	II. Abgekühlte Taube	III. Langsam erhitzte Taube	IV. Schnell erhitzte Taube	Bemerkungen
1. Narkose	gering, vorübergehend	fehlt (resp. sehr gering)	fehlt (resp. sehr gering)	fehlt (resp. sehr gering)	
2. Flügelkrämpfe	positiv	spät auftretend	sehr intensiv	sehr intensiv	
3. Myosis	positiv	nicht deutlich	nicht deutlich	nicht deutlich	
4. Temperaturherabsetzung	fehlt	fehlt	fehlt [2])	fehlt [2])	[2]) immer Erhöhung.
5. Respirationsherabsetzung	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	
6. Krämpfe	constant	constant (nicht erhöht)	sehr intensiv	sehr intensiv	
7. Ausgang	wechselnd	wechselnd	constant letal	constant letal	
8. (Erbrechen)	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)	

XXIV.

Aus dem pharmakologischen Privat-Laboratorium von Prof. L. Lewin in Berlin.

Die Wirkungen des Phenylhydroxylamin.

Ein weiterer Beitrag zur Kenntniss der Blutgifte.

Von

L. Lewin.

Ein im organischen Laboratorium der technischen Hochschule zu Charlottenburg vorgekommener Vergiftungsfall gab mir den Anlass der toxikologischen Erforschung des Phenylhydroxylamin näher zu treten.[1])

Ein Student, der dasselbe aus Nitrobenzol darstellte, zerschlug aus Versehen den Kolben, in dem es sich in alkoholischer Lösung befand. Der Kolbeninhalt ergoss sich über seine Kleider, netzte diese, dann die Haut und in kurzer Zeit bildeten sich allgemein eine blaugraue Hautfarbe, Bewusstlosigkeit und andere Störungen heraus. Man schaffte den, wie es schien Verlorenen, in das Krankenhaus, wo in Uebereinstimmung mit den ersten, zu der Vergiftung hinzugezogenen Aerzten eine Vergiftung mit Nitrobenzol angenommen wurde.

Ich sah den Kranken circa 5 Stunden später. Die tiefe Bewusstlosigkeit bestand noch. Sehnenhüpfen, Masseterenkrämpfe und Nystagmus waren deutlich erkennbar. Das blaugraue Aussehen des Gesichts, die nach oben gedrehten Augäpfel und die unter einem röchelnartigen Geräusch erfolgende Athmung liessen bei nicht genauester Prüfung, zumal der Puls kaum fühlbar war und sich erst auf Kampfereinspritzungen später hob, die im Entstehen begriffene Agonie vermuthen.

Mich bestimmten alsbald gewisse Umstände eine vorhandene Nitrobenzolvergiftung aus folgenden Gründen auszuschliessen:

Weder der Harn noch die Exspirationsluft rochen nach Nitrobenzol. Das letztere besonders muss aber immer der Fall sein, wenn

1) Herr Prof. Liebermann hatte die Freundlichkeit mir das Präparat zukommen zu lassen.



Nitrobenzol von irgend einer Körperstelle aus in das Blut eingetreten ist.

Der von mir untersuchte Harn war frei von einer reducirenden Substanz, die sich nach Nitrobenzolvergiftung darin findet.

Das am Krankenbette sogleich spektroskopisch untersuchte Aderlassblut wies grobe Mengen von Methämoglobin und vorausgesetzt, dass dies nicht von dem zur Reduction benutzten Schwefelammonium herrührte — was sich später als zutreffend erwies —, Andeutungen von Hämatin auf, wie man dies nicht bei der Nitrobenzolvergiftung antrifft. Bei der letzteren rückt auch der pathologische Absorptionsstreifen im Roth näher an die erste Blutlinie heran, als dem normalen Methämoglobin entspricht.

Auch das ziemlich jähe Auftreten der Vergiftung alsbald nach der Berührung der Haut mit dem alkoholischen Inhalte des Kolbens schien nicht für eine Nitrobenzolvergiftung zu sprechen, von der ich aus eigenen Versuchen wusste, dass sie vom Magen und dem Unterhautzellgewebe aus nur langsam zu Stande kommt.

Es war hiernach eine Phenylhydroxylaminvergiftung wahrscheinlich, die — so nahm ich an — den Typus der Hydroxylaminvergiftung tragen könnte. Die Schnelligkeit und die Intensität des Erscheinens der letzteren kannte ich von früheren Untersuchungen her.[1])

1. *Chemische Eigenschaften des Phenylhydroxylamin.*

Wohl[2]) und Bamberger[3]) haben dieses Präparat gleichzeitig und unabhängig von einander gewonnen und untersucht. Wenn man Nitrobenzol mit der zehnfachen Menge Wassers und einem grossen Ueberschusse von Zinkstaub erhitzt, so erhält man nach dem Ausschütteln der filtrirten Flüssigkeit mit Aether in Nadeln krystallisirendes β-Phenylhydroxylamin:

$$C_6H_5NO_2 + 2Zn + 3H_2O = C_6H_5NHOH + 2Zn(OH)_2.$$

Besser wird es so gewonnen, wie es in dem erwähnten Vergiftungsfalle geschah, nämlich durch Reduction des Nitrobenzols in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Chlorcalcium.

Es löst sich etwa in 10 Theilen heissen und 50 Theilen kalten Wassers, in verdünnten Mineralsäuren und in Essigsäure reichlicher als in Wasser, sehr schwer in Ligroin und sehr leicht in Alkohol, Aether, Chloroform. In wässrigen Lösungen, besonders in der Wärme ist es sehr unbeständig und geht leicht in Azoxylbenzol über. Die

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. 1889.
2) Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. XXVII. 1894. S. 1432.
3) Ebenda. Bd. XXVII. 1894. S. 1347 u. 1548.



Zersetzung in wässriger Lösung wird durch Alkalien sehr beschleunigt, durch Säuren verzögert. Verdünnte Alkalien bilden in einer wässrigen Lösung eine gelblich-weisse Emulsion von Nitrobenzoltröpfchen. In saurer Lösung geht es in Anilin über. Beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren lagert es sich in Amidophenol um. Das reine Präparat hält sich in sorgfältig getrockneten Gläsern wochenlang unzersetzt, und eine gegen Luftzutritt geschützte Phenylhydroxylaminlösung ist noch nach Stunden nahezu vollständig klar. Durch oxydirende Mittel geht Phenylhydroxylamin in Nitrosobenzol über.

Concentrirte Schwefelsäure löst Phenylhyodroxylamin mit grünblauer Farbe. Ich fand, dass diese Lösung einen breiten Absorptionsstreifen dicht bei der Frauenhofer'schen Linie C besitzt.

Phenylhydroxylamin hat ausgesprochene basische Eigenschaften. Es reducirt sehr stark.

2. Einwirkung des Phenylhydroxylamin auf todtes Blut und lebende Gewebe.

In frischem Aderlassblut erzeugen einige wenige Kryställchen Phenylhydroxylamin alsbald ein Dunkelwerden. Die spectroskopische Prüfung ergiebt das Vorhandensein des Methämoglobinstreifens im Roth, der auf Zusatz von Schwefelammonium sofort verschwindet. Statt der Oxyhämoglobinstreifen erscheint das breite, verwaschene Band des Hämoglobins. Hämatin entsteht nicht. Die winzigsten Mengen desselben würden sich sonst durch das Spectrum des Hämochromogens bemerkbar machen. Auch bei Blutwärme ändert sich dies Verhalten nicht.

Hierin liegt ein Unterschied gegenüber dem Hydroxylamin, das typisch aus Oxyhämoglobin neben Methämoglobin noch Hämatin erzeugt.

Umgekehrt, ist jedoch die Einwirkung des Phenylhydroxylamin auf die Blutkörperchen selbst eine viel energischere als die des Hydroxylamins und irgend eines anderen Blutgiftes, das ich kenne. Fügt man zu eben einem Gefässe entnommenen Blute einen Tropfen einer Phenylhydroxylaminlösung, so sieht man die rothen Blutkörperchen nur noch wenige Minuten. Das Auge nimmt immer undeutlicher ihre Contouren wahr und schliesslich ist nichts mehr von ihrer Gestalt zu entdecken, während allenthalben weisse Blutkörperchen, scheinbar vergrössert, im Gesichtsfelde umhertreiben.

Eiereiweiss oder Blutserum werden nicht erkennbar vom Phenylhydroxylamin beeinflusst.



Bringt man, wie ich es an der Dorsalfläche meines linken Vorderarms versuchte, eine sehr kleine Menge Phenylhydroxylamin, etwa $1/2$—1 mg, auf die Haut und befeuchtet es, unter Reiben mit dem Kopfe einer Stecknadel, mit Alkohol, so empfindet man nach 15 bis 20 Minuten ein leichtes Prickeln. Die Stelle und ihre weitere Umgebung werden allmählich immer röther, und etwa nach 3—4 Tagen haben sie das Maximum der Entzündung erreicht. Allmählich verlor sich bei mir dieselbe wieder. Nach $2^1/2$ Wochen war nur noch ein Chloasma toxicum vorhanden. In einer Nacht entstand aber Jucken an dieser Stelle und am nächsten Morgen war dieselbe von Neuem stark geröthet und etwas indurirt. Entzündung und Induration nahmen jetzt schnell zu und nach einigen Tagen entstanden an dem medialen Theile der Handwurzel drei kleine, kupferroth aussehende Knötchen und darauf an derselben Seite des Daumens, etwa in seiner Mitte, eine runde, kupferrothe etwas über 1 cm im Durchmesser betragende Erhebung, die aus der Entfernung den Eindruck einer Teleangiektasie machte und nach unten einen spornartigen Ausläufer besass. Dicht am Nagel fand sich eine weitere stecknadelkopfgrosse Erhabenheit desselben Charakters. Die Affection blieb etwa 10 Tage unverändert bestehen; alsdann nahmen Röthung und Verhärtung am Vorderarm langsam an Intensität ab und ganz in demselben Verhältniss auch die Veränderungen an der Handwurzel und dem Daumen.

Das Springen von Hautveränderungen von der Anwendungsstelle eines Medicamentes auf näher oder entfernter liegende ist eine bekannte Erscheinung. Ich habe in meinem Handbuche der Nebenwirkungen der Arzneimittel auf dieselbe hingewiesen und als Ursache auf das Fortgetragenwerden des entzündungserregenden Stoffes durch die Lymphbahnen der Haut hingewiesen. An irgend welchen Knotenpunkten bleibt derselbe dann für eine gewisse Zeit liegen und kann hier verändernd einwirken.

Stäubchen von Hydroxylamin, die in die Nase kommen, erregen anhaltendes Niesen.

Im Unterhautgewebe von Thieren, die das Mittel dorthin injicirt erhielten, bildet sich Entzündung, nach grossen Dosen auch mit blutigen Suffusionen heraus.

Bei einem Thiere, dem ich zwei subcutane Injectionen von Phenylhydroxylamin am Rücken machte, entstand nach 2 Tagen in weitem Umfange, um die Injectionsstelle eine lederartige Verdickung der Haut. Die Letztere war nicht mehr verschiebbar und so dünn geworden, wie wenn eben aus Haut Leder wird. In einem anderen Versuche hatte sich unter der an den unteren Rippen lederartig ge-

wordenen Haut eine Eiterung entwickelt, die zur Perforation der unteren Brustwand führte und sich auch auf Lunge und Leber übertrug.

3. Das Verhalten von Thieren gegenüber Phenylhydroxylamin.

Werden nicht tödtliche Mengen dieser Substanz bei Kaninchen, z. B. vom Unterhautzellgewebe aus zur Resorption gebracht, so entdeckt man schon nach 3—4 Minuten, dass die vorher roth durchscheinenden Ohrgefässe bräunlich geworden sind. Bei Tauben wird der röthlich schimmernde Schnabel, resp. die Zunge grauviolett und bei einem eben damit behandelten Frosche enthält das freigelegte Herz braunschwarzes Blut. Bei Warmblütern wird die Athmung beschleunigt, nach etwas grösseren Dosen jagend. Die Thiere hocken anfangs nieder, oder legen sich platt auf den Leib und strecken die hinteren Gliedmaassen ab, oder fallen auch plötzlich um. Nach wenigen Minuten kann insoweit Erholung eintreten, dass die normale Haltung wieder eingenommen wird und das Gehen, wenngleich unter Schwanken möglich wird. Allmählich nimmt auch die braune Blutfarbe in den Gefässen wieder ab.

Tödtliche Dosen — 0,05 g pro Kilo — erzeugen bei Kaninchen einige Minuten nach der subcutanen Beibringung nach vorangegangener Athembeschleunigung: Dyspnoe, Zuckungen, Schwinden der Reflexerregbarkeit und allmähliches Aufhören der anfangs noch dyspnoischen, später kaum wahrnehmbaren Athemzüge.

Giebt man einem Thiere, das sich nach einer vergiftenden Dosis Phenylhydroxylamin wesentlich wieder erholt hat, nach einem nicht zu langen Zeitraum die gleiche Menge, so geht es an dieser zu Grunde.

Bei Fröschen fällt vorzugsweise die Beeinflussung der Herzthätigkeit durch Mengen von 0,0025—0,005 g auf. Dieselbe nimmt anfangs an Häufigkeit zu, und sinkt dann. Das Blut erfährt die gleichen Veränderungen wie die weiter unten beschriebenen, bei Warmblütern vorkommenden.

Für jeden Versuch wurde eine frisch bereitete, klare, von Azoxybenzol freie Lösung benutzt. Als Belege mögen die folgenden dienen.

1. Versuch. Rana esculenta.

Die Zahl der Herzschläge vor der Einspritzung betrug 32 in der Minute. Um 11 Uhr wurden 0,0025 g Phenylhydroxylamin injicirt.

Um	11,3	11,12	11,16	11,30	11,38	11,41	11,53	2,40	5,10	Stunden u. Minut.
erfolgten	48	55	56	45	53	58	52	16	Herzperistaltik	Herzschläge

Am nächsten Tage betrug die Zahl der Herzschläge 24. Das Thier lag mit paretischen Gliedern da.

In einem gewissen Stadium der Vergiftung von Warmblütern nimmt man an den Ohrgefässen eine Verengerung wahr. Dieselbe lässt sich auch am Frosch-Mesenterium feststellen. So verengerte sich ein eingestelltes Capillargefäss desselben in 17 Minuten von 40 bis auf 20 μ.

2. Versuch. Vipera Berus.

Eine Kreuzotter erhält 0,015 g Phenylhydroxylamin subcutan. Das bisher träge Thier zeigt eine wachsende Unruhe, vermehrten Bewegungstrieb. Nach 24 Minuten stellt sich Dyspnoe mit Maulaufsperren ein, und nach 29 Minuten kurze klonische Zuckungen. Dieselben hörten bald auf und das Thier schien sich nach 15 Minuten zu erholen. Eine zweite Einspritzung von 0,015 g lässt wieder Dyspnoe auftreten. Die Athmung wird immer schwächer, die Bewegungen träger und nach $^1/_2$ Stunde trat der Tod ein.

Die Section ergab Braunfärbung des Blutes auf Grund eines Gehaltes an Methämoglobin.

3. Versuch. Taube.

10 h. 38 m. Subcutane Injection von 0,02 g Phenylhydroxylamin.

10 h. 42 m. Fällt plötzlich um. Athmung gleichmässig, beschleunigt. Zunge cementfarbig.

10 h. 46 m. Lässt sich wieder aufstellen und bleibt stehen oder hocken.

10 h. 55 m. Normale Haltung.

11 h. 2 m. Brechbewegungen und Erbrechen. Nachmittags wieder normal.

5 h. 18 m. Einspritzung von 0,04 g Phenylhydroxylamin.

5 h. 20 m. Fällt um.

5 h. 26 m. Leichte Dyspnoe.

5 h. 35 m. Die Athmung ist jagend geworden.

6 h. 4 m. Die Athmung wird plötzlich langsam, dyspnoëtisch mit Aufsperren des Schnabels. Krampfhaftes Aufschlagen der Flügel.

6 h. 6 m. Tod. Blut theerartig schwarzbraun. Das Herz schlug noch.

4. Versuch. Kaninchen 855 g.

10 h. 40 m. Subcutane Einspritzung von 0,05 g Phenylhydroxylamin.

10 h. 42 m. Fällt um. Kurze, jagende Athmung.

10 h. 43 m. Schwere Dyspnoe mit Maulaufsperren; Exophthalmus.

10 h. 44 m. Cornealreflex geschwunden; peripherische Sensibilität erhalten.

10 h. 45 m. Die Athmung wird immer flacher und flacher, die Zeichen der Dyspnoe schwinden, und alsbald steht die Athmung ganz still. Das Blut enthält Methämoglobin. Der Blaseninhalt ist blutig.



5. Versuch. Kaninchen.

11 h. 47 m. Subcutane Beibringung von 0,03 g Phenylhydroxylamin.

11 h. 50 m. Die Ohrgefässe bräunen sich. Aus der rechten Vena jugularis entnommenes Blut lässt spektroskopisch Methämoglobin erkennen.

12 h. 7 m. Das Thier liegt auf der Seite mit jagender Respiration.

12 h. 15 m. Die Ohrgefässe scheinen wieder roth. Versuche sich aufzurichten.

2 h. 30 m. Normale Haltung.

3 h. 37 m. Erneute Einspritzung von 0,03 g Phenylhydroxylamin.

3 h. 41 m. Der Kopf liegt auf dem Tisch.

3 h. 44 m. Ohrgefässe braun. Der mit Katheter entleerte Harn ist leicht eiweisshaltig. Er reducirt nicht.

3 h. 58 m. Dyspnoe mit Maulaufsperren. Grössere apnoische Pausen.

4 h. 10 m. Tod. An der ersten Injectionsstelle Entzündung mit blutigen, methämoglobinhaltigen Suffusionen. Blutiges Serum in der Brusthöhle. Die Niere entzündet.

4. *Die Einwirkung des Phenylhydroxylamin auf lebendes Blut.*

Das Phenylhydroxylamin ist ein Blutgift, in dem Sinne, in welchem ich eine Definition dieser interessanten Giftgruppe gegeben habe. Es verändert makroskopisch, mikroskopisch und spectroskopisch erkennbar das Blut. Nicht wenige dieser Stoffe sind bisher in den Kreis der Untersuchung gezogen worden. Ich habe den grösseren Theil derselben selbst untersucht, kenne aber keines unter diesen, das so schnell und in so kleinen Mengen eine Blutveränderung hervorruft wie Phenylhydroxylamin. Aber noch etwas Anderes lässt dieser Stoff erkennen. Nur wenn die Methämoglobinmenge eine gewisse, bisher leider nicht näher bestimmbar gewesene Grenze überschreitet, tritt acutes Kranksein, und sobald die Athmung regelmässig geworden ist, auch durch den Athmungsprocess selbst so überraschend schnell Restitution ein, wie man es nach der Schwere der acuten Symptome nicht erwarten konnte. Bei keinem anderen Blutgifte lässt sich auch so deutlich die Abhängigkeit der Methämoglobinbildung von Reduction erweisen. In geradezu jäher Weise raubt Phenylhydroxylamin den Sauerstoff und am leichtesten natürlich da, wo der letztere in grosser Menge vorhanden und nur locker gebunden ist, d. h. im Blute. Ist die Zersetzung des Phenylhydroxylamin durch die Sauerstoffaufnahme erfolgt, was schnell geschieht, so kann die Rückbildung der Blutveränderung vor sich gehen. Die grössten Mengen des Methämoglobins schwinden bald, wie man schon an den sichtbaren Gefässen wahrnehmen, und exact durch in Zwischenräumen

entnommene Blutproben nachweisen kann. Ein kleiner Rest bleibt für längere Zeit noch im Blute, scheinbar ohne Nachtheil für die davon durchströmten Organe. Daher erfolgte in dem Vergiftungsfalle des Studenten durchaus parallel gehend mit der Abnahme der Methämoglobinämie, Aufhellung des Sensoriums und Zurückgehen anderer bedrohlicher Erscheinungen. Ja, ich konnte in dem Aderlassblute des Vergifteten, das einige Tage in meinem Laboratorium stand und das anfangs reich an Methämoglobin war, wahrscheinlich durch Einwirkung des Luftsauerstoffs ein völliges Verschwinden des Methämoglobins feststellen. Erst die eintretende Fäulniss schuf dieses Product wieder, das wahrscheinlich kein einheitliches ist.

Für mich unterliegt es keinem Zweifel, dass wesentlich die Blutveränderung das Krankwerden bedingt. Von einer Seite wurde gegen diese Auffassung, der ich früher auch für andere Gifte Ausdruck gab, eingewandt, dass Methämoglobin sich auch ohne objectives und subjectives Kranksein im Blute finden kann, und mir die Frage vorgelegt, ob ich mich etwa zu dem biblischen Dogma bekenne: „Das Blut ist das Leben“. Für ein derartiges forcirtes Geistreichseinwollen giebt es nur den guten Rath sich mit diesem Gegenstande einige Jahre abzugeben.

Das Primäre bei allen Blutgiften ist die Blutveränderung. Von der Menge des eingeführten Giftes hängt der Umfang der Bildung von Blutderivaten ab. Da sich diese, wie z. B. nach Phenylhydroxylamin, schon durch sehr kleine Giftmengen bilden können, so werden sie zwar physikalisch nachweisbar sein, jedoch in den gegebenen Grenzen nicht Schaden stiften können. Aber noch ein anderer Umstand spricht mit. Die Blutderivate sind nosologisch nicht gleichwerthig. Es können grosse Mengen Methämoglobin im Blutstrome kreisen, ohne alsbald den Tod zu veranlassen, während viel kleinere Mengen Methämoglobin bei gleichzeitigem Vorhandensein von Hämatin, resp. Hämatoporphyrin schweres Kranksein erzeugen, resp. den tödtlichen Ausgang unaufhaltbar werden lassen. Deswegen sind Thiere, bei welchen Hydroxylamin eingeführt wurde, und in denen sich, wie ich nachwies, gesetzmässig Hämatin bildet, nicht zu retten, dagegen wohl mit Phenylhydroxylamin vergiftete, bei denen Hämatin nicht entsteht. Bislang fehlen uns die genügenden Grundlagen für die Erkenntniss der verderblichen Ursache dieser Art von Hämopathologie. Ich glaube nicht, dass sie allein in der Unmöglichkeit der Rückbildung des Hämatins zu Hämoglobin, resp. Oxyhämoglobin liegt. Prognostisch besitzt diese Verschiedenheit der Blutgifte einen besonderen Werth bei Vergiftungen. Ja, ich glaube sogar, dass wenn einmal methodisch von geübter Hand kli-

nische Blutuntersuchungen angestellt würden, bei mancher „genuinen" Erkrankung Blutveränderungen gefunden würden, für die ätiologisch und prognostisch die bisher erlangten, rein toxikologischen Ergebnisse verwerthet werden, die aber auch ihrerseits eine Bereicherung des toxikologischen Materials liefern könnten.

6. Versuch. Rana esculenta.

10 h. 35 m. Subcutane Einspritzung von 0,005 g Phenylhydroxylamin.

10 h. 39 m. Das Blut in dem freigelegten Herzventrikel erscheint schwarz.

11 h. 41 m. Mit Glascapillare Blut aus dem Herzen entnommen; es ist braun und enthält Methämoglobin.

5 h. — m. Der Ventrikel ist noch schwarzbraun.

7. Versuch. Rana esculenta.

11 h. — m. Subcutane Einspritzung von 0,0025 g Phenylhydroxylamin.

11 h. 3 m. Herz schwarz.

5 h. — m. Sehr seltene peristaltische Herzbewegungen. Ventrikel schwarz.

Am nächsten Tage. Die schwarze Färbung des Herzens ist gewichen. Die Herzbewegung ist qualitativ normal. Spectroskopisch lässt sich im Blute Methämoglobin nachweisen.

8. Versuch. Kaninchen, 950 g.

11 h. 28 m. Injection von 0,0016 g Phenylhydroxylamin.

11 h. 36 m. Ohrgefässe sehr eng geworden, Blut darin ist bräunlich.

11 h. 47 m. Blut aus der Vena jugul. erwies sich methämoglobinhaltig.

9. Versuch. Kaninchen, 1,25 Kilo.

10 h. 50 m. Einspritzung von 0,0015 g Phenylhydroxylamin.

11 h. — m. Blut, aus durchschnittenen Ohrgefässen entnommen, enthielt Methämoglobin.

10. Versuch. Kaninchen.

2 h. — m. Einspritzung von 0,0009 g Phenylhydroxylamin.

2 h. 15 m. Blut aus der Vena jugular. ist methämoglobinhaltig.

11. Versuch. Kaninchen, 575 g.

11 h. — m. Einspritzung von 0,0008 g Phenylhydroxylamin.

11 h. 10 m. Methämoglobin im Blute der Vena jugularis.

11 h. 36 m. Methämoglobinmenge hat, colorimetrisch erkennbar, abgenommen.

3 h. 45 m. Kein Methämoglobin im Blute nachweisbar.

Die vorstehenden Versuche, denen ich noch mehrere hätte anfügen können, zeigen die ausserordentliche Fähigkeit des Phenylhydroxy-

lamins das Blut anzugreifen. Für quantitative Methämoglobinbestimmungen dürfte sich kaum ein anderer Stoff so wie dieser eignen.

5. Die Resorption des Phenylhydroxylamin von der Haut aus.

Mit Rücksicht auf den Vergiftungsfall, der zu diesen Untersuchungen Anlass gab, stellte ich einige Versuche an, das Phenylhydroxylamin in alkoholischer Lösung von der Haut aus zur Resorption zu bringen. Die Thatsache, dass in flüchtigen Medien, wie Alkohol, Aether, Chloroform u. s. w. gelöste Stoffe leicht den Eingang in das Blut von der Haut aus finden, ist bekannt, aber vielleicht in ihrem ganzen toxikologischen Werthe bisher, sogar von manchen Klinikern noch nicht erkannt, und von denen, die in Laboratorien mit z. B. alkoholischen Giftlösungen in Berührung kommen, nicht gehörig gewürdigt worden. Aus vergleichenden Versuchen mit verschiedenen Giften, über die ich später einmal berichten werde, gewann ich den Eindruck, dass Gifte, die in den angegebenen Lösungsmitteln gelöst sind, ebenso vollständig nur etwas langsamer Vergiftung erzeugen wie subcutane Injectionen wässriger Lösungen, jedenfalls aber besser und schneller wie in Wasser unlösliche Stoffe, die vom Magen oder dem Unterhautzellgewebe aus zur Resorption kommen sollen.

Injicirt man Thieren z. B. Nitrobenzol zu 0,5 g in das Unterhautgewebe, so dauert es eine relativ geraume Zeit — etwa ½ Stunde — ehe sichtbare Vergiftungssymptome, und bisweilen noch länger, ehe Blutveränderungen nachweisbar sind. Pinselt man weniger als die Hälfte dieser, in Alkohol gelösten, Menge Thieren auf die Haut, so treten nach kurzer Zeit die schwersten allgemeinen Intoxicationssymptome, sowie Blutveränderungen auf. Für diese Versuchsanordnung brauchen die Thiere nicht rasirt, sondern nur von der dicksten Haarschicht befreit zu sein. Es ist auch nicht nöthig das Gift einzureiben, sondern nur mit einem weichen Haarpinsel aufzustreichen, um die Wirkung eintreten zu sehen. Für die arzneiliche Anwendung gewisser Stoffe, die vom Magen aus meist nicht vertragen werden, ist dieser Resorptionsort, falls alkoholische Lösungen benutzt werden können, durchaus zu empfehlen. Heilwirkungen liessen sich durch diese iatraleptische Methode der Anwendung wie durch jede andere erzielen.

12. Versuch. Kaninchen.

10 h. 20 m. Auf die Rückenhaut wird bei dem mit Maulkorb versehenen Thiere 0,01 g Phenylhydroxylamin mittelst weichen Haarpinsels aufgetragen.

10 h. 35 m. Die Ohrgefässe scheinen einen dunkleren Inhalt zu haben.
10 h. 45 m. Blut aus der Vena jugul. weist viel Methämoglobin auf.

13. Versuch. Kaninchen.

11 h. 15 m. Auf der nicht vollständig von Haaren befreiten Rückenhaut werden auf eine Fläche von 7 cm Länge und 4 cm Breite dem mit Maulkorb versehenen Thiere 0,04 g Phenylhydroxylamin aufgewischt.
11 h. 27 m. Blut enthält Methämoglobin.

Für Vorlesungen ist dieser Versuch als besonders demonstrativ zu empfehlen.

6. Das Schicksal des Phenylhydroxylamin und das Zustandekommen seiner Wirkung im Thierkörper.

Dass eine so leicht zersetzliche Substanz wie das Phenylhydroxylamin nicht lange als solches im Thierkörper bestehen kann, war von vornherein anzunehmen. Als mögliche Zersetzungs-, resp. Umsetzungsproducte lernten wir oben kennen: Azoxybenzol, Nitrobenzol, Anilin und Amidophenol.

Ich fütterte Kaninchen mehrere Tage lang täglich mehrmals mit je 0,005 g, vereinzelt auch mit 0,01 g Phenylhydroxylamin. Während dieser Zeit bestand Methämoglobinämie. Die Harne wurden in geeigneter Weise gewonnen, bei mässiger Wärme eingetrocknet, mit Petroleumäther extrahirt, der Auszug von den Lösungsmitteln befreit und der gelbe krystallinische Rückstand mit Zinn und Salzsäure reducirt. Auf Hinzufügen von Chlorkalk zu dem Filtrat entstand anfangs ein orangefarbener, bei Mehrzusatz des Reagens roth werdender, nach Zusatz eines Ueberschusses sich aufhellender, resp. theilweis verschwindender Niederschlag.

Reducirt man Azoxybenzol mit Zinn und Salzsäure und fügt dem Filtrate Chlorkalklösung hinzu, so entsteht dieselbe Reaction. Ich habe dieselbe nirgends erwähnt gefunden.

Anilin war weder im unveränderten Harn, noch in dem alkalisirten Reductionsproducte, das der Destillation mit Wasser unterworfen wurde, nachweisbar.

Ebenso fehlte im Harn Nitrobenzol.

In Lösungen von salzsaurem p-Amidophenol liefert Chlorkalk einen gelben krystallinischen Niederschlag von Chinonchlorimid: $C_6H_4(ONCl)$. Die in den Versuchen erhaltenen Harne liessen diese Reaction, sowie die durch kleine Mengen von Chlorkalk entstehende Violettfärbung vermissen. Mit Eisenchlorid erhält man in einer Lösung von salz-



saurem p-Amidophenol eine Violettfärbung. Weder die Versuchsharne noch der von dem Vergifteten im Krankenhause gelassene erste Harn, der sich übrigens wochenlang unzersetzt erhielt, lieferten diese Reaction. Dieser Harn wurde auch von Herrn Bistrzycki der Destillation unterworfen, ohne dass er im Stande war in dem Destillate Amidophenol nachzuweisen.

Somit war in den Versuchen als Umwandlungsproduct des Phenylhydroxylamin nur Azoxybenzol erkennbar.

Auf toxikologischem Wege lässt sich jedoch der Beweis erbringen, dass das Phenylhydroxylamin als solches wirkt.

Nitrobenzol wirkt erst nach viel längerer Zeit auf todtes, sowie lebendes Blut als Phenylhydroxylamin. Im Thiere erzeugt das Nitrobenzol ferner einen pathologischen Absorptionsstreifen, der eine andere Lage wie das typische, durch Phenylhydroxylamin entstehende Methämoglobin besitzt. Er ist ganz nahe an die erste Blutlinie herangerückt. Lässt man ferner ein Thier, das Phenylhydroxylamin subcutan erhalten hat, durch Müller'sche Ventile athmen, so liefert die mit Alkohol beschickte Flasche, welche die Exspirationsluft aufnimmt, keine Spur von Nitrobenzol. Nach Vergiftung auch mit kleinen Mengen von Nitrobenzol fällt dieser Versuch positiv aus. Aber auch die eventuell aus einer giftigen Dosis von Phenylhydroxylamin sich bildende Menge von Nitrobenzol ist zu gering für eine Giftwirkung. Denn 1 g Phenylhydroxylamin liefert rechnerisch 0,88 g Nitrobenzol. Aus 0,02 g Phenylhydroxylamin — einer giftigen Dosis — entständen demnach 0,017 g Nitrobenzol, d. h. eine zu geringe Menge für eine acute Giftwirkung.

Vom Anilin lässt sich ähnliches erweisen. Es liefert 1 g Phenylhydroxylamin höchstens 0,28 g Anilin:

$$\underbrace{3C_6H_5NHOH}_{327} = \underbrace{C_6H_5N \overset{O}{\diagup\!\!-\!\!\diagdown} NC_6H_5}_{\text{Azoxybenzol}} + 2H_2O + \underbrace{C_6H_5NH_2}_{93}$$

Da aber schon 0,01 g Phenylhydroxylamin starke Methämoglobinämie bei Kaninchen erzeugt, so würde diese Menge 0,0028 g Anilin entsprechen — einem Quantum, das keinerlei Veränderungen des Blutes hervorruft, und sich auch symptomatologisch am Thiere nicht bemerkbar macht. Bei einem Kaninchen (716 g), dem ich 0,1 g Anilin und nach 24 Minuten nochmals 0,1 g subcutan injicirte, konnte ich im Iugularblute keine spectroskopische Veränderungen nachweisen.

Amidophenol erzeugt, subcutan angewandt, bei Meerschwein-

chen selbst in tödtlichen Dosen von 0,75 g keine Blutveränderungen, und bei Kaninchen entsteht eine solche erst nach Einbringung relativ sehr grosser Mengen direct in die Blutbahn. [1]) Aber selbst dann ist die Symptomatologie von der des Phenylhydroxylamins verschieden. Ausserdem spricht noch ein Umstand gegen eine Betheiligung des Amidophenols, das sich durch Umlagerung aus Phenylhydroxylamin bilden könnte:

$$C_6H_5NHOH = C_6H_4{<}^{OH}_{NH_2}$$

Setzt man nämlich eine Lösung von salzsaurem p-Amidophenol zu Blut, so entsteht alsbald der Streifen des Methämoglobins. Fügt man ein Reductionsmittel hinzu, so verschwindet dieser und neben dem Spectrum des Hämoglobins erscheint dasjenige des Hämochromogens. Mithin entsteht durch p-Amidophenol Methämoglobin neben Hämatin, im Gegensatz zu Phenylhydroxylamin, das nur Methämoglobin erzeugt.

Als Wirkungsobject bliebe noch das Azoxybenzol übrig. Da mit diesem meines Wissens bisher noch keine Versuche angestellt wurden, so möge das Folgende die Wirkungsart erläutern.

7. *Die Wirkung des Azoxybenzols.*

Die Substanz war rein. Schmelzpunkt 36°. Azoxybenzol ist in Wasser unlöslich, löslich in Ligroin, Alkohol, Aether.

14. Versuch. Kaninchen, 728 g.

Vormittags werden 0,2 g, mit Wasser verriebenen Azoxybenzols subcutan beigebracht. Weder seitens des Blutes noch symptomatologisch erschien eine Veränderung. Das Thier blieb gesund.

15. Versuch Kaninchen, 816 g.

Es werden 0,2 g Azoxybenzol in warmem Alkohol gelöst mit erwärmter Spritze subcutan injicirt. Die Alkoholwirkung geht schnell vorüber. Nachmittags läuft das Thier scheinbar normal umher, wird jedoch am anderen Morgen todt gefunden.

Section. Das Blut ist normal. Die Nieren weisen Reizungszustände auf. Die Dünndärme erscheinen auffallend gelb gefärbt.

16. Versuch. Kaninchen, 800 g.

Um 10 h. 30 m. werden 0,5 g Azoxybenzol in Wasser vertheilt subcutan eingespritzt. Am späten Nachmittag sind an dem Thiere noch keine Veränderungen wahrnehmbar; am anderen Morgen wird es todt gefunden.

Section. Der grösste Theil des injicirten Mittels findet sich im

---

1) Hinsberg u. Treupel, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 219.



Unterhautzellgewebe unverändert (Schmelzpunkt 36⁰) vor. Das Herzblut weist den Methämoglobinstreifen auf, der in ähnlicher Weise an die erste Blutlinie herangerückt ist, wie bei der Nitrobenzoleinwirkung. Die Muskeln der Bauch- und Brusthöhle, sowie der Dünndarm besitzen einen gelben Farbenton. Der Harn ist tief rothbraun. Er lässt spectroskopisch weder Blut noch ein Blutderivat erkennen.

17. Versuch. Kaninchen, 1,25 Kilo.

Es wird circa 1 g Azoxybenzol, in Wasser vertheilt, mittelst Katheter in den Magen gebracht. Das Thier lebte 56 Stunden. Am 3. Tage wurde es todt gefunden. Der Harn war während des Lebens durch häufiges Katheterisiren gesammelt.

Section. Das Blut wies, wie im vorigen Versuche, Methämoglobin auf. Sämmtliche Eingeweide und die mit denselben in Berührung gekommenen Muskeln, sowie die Lungen besassen einen bräunlich-gelben Farbenton. Die Leber war enorm vergrössert, stark gelb gefärbt und fetthaltig.

Der Darminhalt und die Harne wurden gesondert mit kochendem Ligroin und Aether extrahirt und nach Entfernung der Extractionsmittel der gelbe Rückstand mit Zinn und Salzsäure reducirt. In dem Filtrate erzeugte Chlorkalk den oben beschriebenen ziegelrothen Niederschlag, den ich als beweisend für Azoxybenzol anspreche.

In welcher Weise das Azoxybenzol, das in Wasser ganz unlöslich ist und selbst beim Erwärmen mit todtem Blute keine spectroskopisch erkennbare Veränderungen hervorruft, dies im lebenden Organismus erzeugt, ist schwer festzustellen. Die Möglichkeit liegt vor, dass es eine Spaltung in Anilin und Azobenzol:

$$\begin{array}{c} C_6H_5 \,.\, N \\ \| \\ C_6H_5 \,.\, N \end{array}$$

erführe. Dagegen spricht das Fehlen des nach Einführung von Azobenzol beobachteten blutigen Harnes, ferner das Fühlen von Blutveränderungen, wenn eine einmalige Gabe gereicht wurde, und das Eintreten derselben erst nach wiederholter Beibringung von ½—1 g.

Es wird noch weiterer Versuche bedürfen, um durch Untersuchung grösserer Mengen von Se- und Excreten sowie von Blut, die innerhalb des Thierkörpers sich abspielenden oxydativen und reductiven Vorgänge an den genannten, einander so nahestehenden Körpern zu erkennen.

XXV.

Aus dem Universitätslaboratorium für Pharmakologie und med. Chemie zu Königsberg i. Pr.

Ueber die Ausscheidung körperfremder Stoffe in den Magen.

Von

Dr. P. Bongers, prakt. Arzt.

Angeregt durch eine im Jahre 1889 erschienene Mittheilung von Alt[1]) „über die Ausscheidung des subcutan injicirten Morphins durch den Magen" habe ich eine Reihe von Untersuchungen angestellt, ob auch andere dem Körper fremde Stoffe auf diesem Wege in den Mageninhalt gelangen können.

Von einer gewissen Anzahl von Substanzen war dieses bereits bekannt oder vermuthet: so vom Jod, welches nach Edmund Rose[2]) nach Injection in Eierstockcysten in den Magen ausgeschieden wird; ferner vom Antimon, dessen Eigenschaft, erst $1/2$ bis eine Stunde nach Einbringung in die Blutbahn Erbrechen zu erregen, Soloweitschyk[3]) sich nicht anders erklären kann, als durch die Annahme, dass es allmählich in den Magen ausgeschieden wird und dann von dort aus die angedeutete Wirkung entfaltet.

Eine ganze Reihe von Stoffen hat Leineweber[4]) untersucht. Er fand, dass die löslichen Salze des Morphin, Atropin, Chinin, Strychnin und ebenso Natriumsalicylat, Quecksilberchlorid und Chlorlithium nach subcutaner Injection zum Theil von der Magenschleimhaut in den Magen secernirt werden, während unter denselben Bedingungen Jodnatrium nur spärlich im Magen auftritt. Die Elimination der Alkaloide beginnt, wenn grosse toxische Gaben subcutan beigebracht werden, etwa 10—20 Minuten nach der Application und erfolgt bis zum Tode. Nach seiner Ansicht werden

1) Berliner klinische Wochenschr. 1889. Nr. 25. S. 560ff.

2) Virchow's Archiv. 1866. Bd. XXXV. S. 12.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 456.

4) Ueber Elimination subcutan applicirter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. Inaug.-Diss. Göttingen 1883.



Stoffe besonders reichlich in den Magen ausgeschieden, wenn sie in so grossen Gaben verabreicht werden, dass sie eine Verlangsamung der Circulation und eine geringere Spannung im Gefässsystem hervorrufen.

Gegen den berechtigten Einwand, die betreffenden Substanzen könnten in den Speichel ausgeschieden und durch Verschlucken desselben in den Magen gelangt sein, stellte sich Leineweber in der Weise sicher, dass er bei seinen Versuchen mit Strychnin, Salicylsäure, Sublimat, Jodnatrium, Chlorlithium den Hunden durch eine Oesophaguswunde am Halse die Schlundsonde in den Magen einführte und mit einer Ligatur befestigte. Dann wurde dicht an der Schlundsonde eine knieförmig gebogene Glasröhre so in den Oesophagus eingebunden, dass der verschluckte Speichel durch die Glasröhre in eine Schale abfloss. Ausserdem wurde der Hund in der Weise gelagert, dass der Speichel sich vorwiegend aus dem Munde entleerte. Wurden nicht Medicamente verabfolgt, welche Speichelfluss hervorrufen, so war die durch die Glasröhre entleerte Flüssigkeitsmenge sehr geringfügig. —

Auch Schlangengifte, die durch Biss oder auf einem andern Wege in den Körper gelangt sind, werden in den Magen ausgeschieden, wie von Alt[1]) bewiesen wurde; derselbe Forscher zeigte auch,[2]) dass die im Organismus Cholerakranker sich bildenden Toxalbumine aus dem Mageninhalt resp. dem Erbrochenen dargestellt werden können.

Nach Abschluss meiner Arbeit lernte ich noch eine Untersuchung von Kandidoff[3]) kennen, der nach Einführung von Jodkali, Bromkali, Chinin. muriat., Natr. salicylic., Arsen, Antipyrin in den Dickdarm gesunder Menschen diese Stoffe schon nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde im Magen nachwies. Ebenso einverleibtes Tannin wurde weder im Magen noch im Urin wiedergefunden.

Letzteres Ergebniss wird leicht verständlich durch die Untersuchungen Mörner's,[4]) welcher nachwies, dass Tannin im Körper völlig zerstört wird.

Meine Versuche stellte ich an kräftigen Hunden von circa 15 kg Körpergewicht an. Diesen Thieren wurde nach 24stündigem Fasten der Magen mit (ungefähr 2 Liter) lauem Wasser ausgespült, die zu

1) Sitzungsber. d. naturforsch. Gesellschaft zu Halle a. S. 23. Aug. 1892. — Münchner med. Wochenschr. 1892. Nr. 41.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 42. S. 954.

3) Wratsch 1893. Nr. 13; referirt in Wiener med. Presse 1893. Nr. 41.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVI. S. 255—267.

untersuchende Substanz unter die Haut oder ins Rectum gespritzt und, falls kein Erbrechen erfolgte, mehrmals in kleineren oder grösseren Zwischenräumen der Magen mit circa 800 ccm lauem Wasser ausgespült. Die Spülwässer oder das Erbrochene wurden dann gesondert in geeigneter Weise weiter verarbeitet.

Untersucht wurden: Morphin, Atropin, Apomorphin, Brucin, Veratrin, Coffeïn, Chinin, Antipyrin; ferner Salicylsäure, Carbol, Chloroform, Chloralhydrat, schliesslich Methylalkohol, Aethylalkokol und Aceton.

Mein erster Versuch bezog sich auf das:

I. Morphin.

Die Ausscheidung dieses Alkaloids nach subcutaner Einspritzung durch den Magen wurde schon vor Alt von Leineweber (l. c.) und desgleichen von Marmé [1]) festgestellt.

Ich spritzte einem Hunde 0,1 Morphin. hydrochl. in wässriger Lösung unter die Haut. Nach 2 Minuten leckte sich das Thier wiederholentlich das Maul; später wimmerte es leise und es traten peristaltische Bewegungen in der Magengegend auf. Nach 15 Minuten und nach 45 Minuten wurde der Magen mit ½ Liter 0,4 proc. Salzsäure ausgespült. Jedes Spülwasser wurde abgedampft, mit Alkohol ausgezogen, und der Auszug erst in saurer, dann in alkoholischer Lösung mit Essigäther geschüttelt. Letzterer Auszug wurde verdampft, der Rückstand gab mit Fröhde's Reagens nur in der zweiten Portion eine wenig ausgesprochene Violett-, aber sehr starke secundäre Grünfärbung.

Von einer Wiederholung dieses Versuches wurde abgesehen, da die Ausscheidung des Morphins in den Magen schon von früheren Autoren hinreichend sicher bewiesen war.

II. Atropin.

Der Nachweis, dass Atropin nach subcutaner Einspritung in den Magen gelangt, wurde von Leineweber (l. c. S. 11) geführt; doch wendete er enorm viel höhere Dosen an, als in meinen Versuchen geschehen ist, nämlich 1,4 g Atropin sulfuric. bei einem 7520 g schweren Hunde. —

Einem Hunde wurden 0,05 Atropin. sulfuric. in wässriger Lösung unter die Haut gespritzt; nach 25 und nach 45 Minuten Erbrechen.

1) Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphiumvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 14.

Beide Portionen werden filtrirt und abgedampft; Rückstand erst sauer, dann alkalisch mit Aether geschüttelt und der Rückstand des letzteren Auszuges mit rauchender Salpetersäure abgedampft und nach dem Erkalten alkoholische Kalilauge zugesetzt. Es tritt keine Rothviolettfärbung (Atropinreaction) auf.[1])

Ein anderer Hund erhielt 0,1 Atropin subcutan. Nach 10 Minuten tritt Schwäche in den Beinen ein, ebenso Unruhe, beschleunigtes Athmen, Herzklopfen, ängstliches Winseln und Bellen, Umherirren. Dann steigert sich die Schwäche der Beine zur Parese; es erfolgt Entleerung ganz trockenen Kothes; Erectionen. 2 Stunden später noch sehr frequente Herzaction; das beschleunigte Athmen tritt nur vorübergehend ein, wenn der Hund erregt wird; die Erectionen halten an. Am folgenden Tage ist der Hund munter, aber noch etwas schreckhaft. Weitere 24 Stunden später ist er völlig munter, speichelt ziemlich viel und hat trockenen Stuhlgang gehabt.

Die 1 Stunde nach der Einspritzung versuchte Magenausspülung missglückte, indem der Hund das eben eingeführte Wasser erbrach. Die nach 2 Stunden, nach einem und nach zwei Tagen gewonnenen Spülwässer lieferten keine Atropinreaction. — Auch bei einem dritten Versuch, der ebenfall mit 0,1 Atropin. sulfuric. angestellt war, wurde kein Atropin im Magen gefunden.

Da, wenigstens im zweiten und dritten Versuch, die angewendeten Atropinmengen ganz erhebliche waren und der Nachweis nach der von mir geübten Methode schon bei ganz kleinen (0,001 mg) Mengen gelingt, so ergiebt sich wohl aus den Versuchen mit Sicherheit, dass nach subcutaner Einspritzung toxischer aber nicht tödtlicher Dosen eine Ausscheidung des Atropins in den Magen nicht stattfindet. Ob dies daran liegt, dass Atropin für längere Zeit die Secretion der Schleimhäute unterdrückt (der Hund hatte erst am 2. Tage reichlich Speichel) und unterdessen die Ausscheidung des Giftes durch den Urin erfolgt oder ob das Versuchsergebniss durch andere Ursachen bedingt wird, lässt sich vor der Hand nicht sagen.

III. Apomorphin.

Hinsichtlich des Apomorphins sind noch keine hierhergehörigen Versuche vorhanden.

Ein Hund erhält 0,04 Apomorphin. hydrochl. subcutan. Nach einer Minute leckt er die Schnauze, bekommt Dyspnoe und erbricht

---

1) Vitali's Reaction, vgl. Dragendorff, Die gerichtlich-chemische Ermittelung von Giften. 3. Aufl. Göttingen 1888. S. 211 oder Orvosi 1880. Nr. 8 und Archiv d. Pharm. 1881. XVIII. S. 308.



nach 3 Minuten etwa eine halbe Stunde lang in unregelmässigen Zwischenräumen. 10 Minuten nach Beginn der Einspritzung läuft er wie rasend hin und her, taucht seine Schnauze ins Wasser, ohne zu saufen u. s. w., und verhält sich auch nicht einen Augenblick ruhig. Im Laufe einer Stunde tritt dann Ruhe ein und am anderen Tage ist das Thier völlig wohl. Das Erbrochene wurde in drei Portionen gesammelt und abgedampft, wobei sich die dritte Portion vorübergehend grün färbt. Es hinterbleibt ein braun bis schwarz gefärbter Rückstand, der in Wasser gelöst und filtrirt mit Jodjodkalium einen braunrothen, mit Pikrinsäure einen gelben Niederschlag giebt, die sich in der Wärme lösen; ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt, bewirkt er in letzterem keine Himbeerfärbung.[1]) — Ein anderer Versuch wurde ebenfalls mit 0,04 Apomorphin. hydrochl. angestellt; Erbrechen erfolgte nicht. Das filtrirte, aber sonst nicht weiter verarbeitete Spülwasser gab ammoniakalisch gemacht ebenso mit Chloroform keine Himbeerfärbung. Auf Zusatz von Jodkali erscheint eine geringfügige Trübung. — In einem folgenden Versuch erhält ein Hund 0,05 Apomorph. hydrochl. subcutan. Das nach 3 und 10 Minuten Erbrochene wird in zwei Portionen gesammelt und mit Salzsäure angesäuert. Eine Probe mit kohlensaurem Natron in Substanz alkalisch gemacht und mit Chloroform geschüttelt giebt keine Reaction. Zur Controle wurden gleiche Quantitäten des Erbrochenen und destillirten Wassers mit gleichen geringen Mengen Apomorphin versetzt; das Probirröhrchen mit destillirtem Wasser giebt intensive, das mit dem Mageninhalt nur geringfügige Apomorphinreaction, auch ist hier das Chloroform nicht himbeerfarben, sondern leicht blauviolett. Demnach scheinen die sonstigen im Mageninhalt enthaltenen Substanzen die Reaction zu beeinträchtigen. Das angesäuerte Erbrochene wird nun filtrirt und im luftverdünnten Raum verdunstet. Die angestellte Chloroformprobe fällt negativ aus.

Im Anschluss hieran wurde untersucht, ob bei Apomorphinvergiftung das Alkaloid im Trachealsecret nachweisbar sei.

Einem zweckmässig gefesselten Kaninchen wird die Trachea eröffnet und 1,0 Chloralhydrat und hierauf 0,03 Apomorphin. hydrochl. subcutan injicirt. Namentlich nach der ersteren Einspritzung wird die Schleimsecretion gesteigert. Der Schleim wird in Zwischenräumen von einer Minute mit Fliesspapier aufgenommen und letzteres theils so aufbewahrt, theils über Ammoniak gehalten. Ersteres giebt keine Grün-, letzteres keine Violettfärbung.[1]) — Das Papier wird dann mit

1) Bezüglich der Apomorphinreactionen, vgl. Dragendorff, l. c. S. 261, 262. Anm. 2. Wird Apomorphin in wässriger Lösung mit Ammoniak versetzt, so

wenig Wasser ausgezogen und mit diesem die Chloroformprobe angestellt. Dieselbe fällt negativ aus. Es ist also im Trachealschleim etwa eine Stunde nach der Injection kein Apomorphin nachweisbar.

Durch diese Versuche ist der Nachweis nicht erbracht, dass Apomorphin in den Magen ausgeschieden wird, wenigstens kann man die vorübergehende Grünfärbung des Mageninhaltes im ersten Versuch beim Abdampfen und die Jodkali- und Pikrinsäurefällungen nicht als beweiskräftig hinstellen. Es ist möglich, dass der Misserfolg in der leichten Zersetzlichkeit des in Lösung befindlichen Apomorphins seinen Grund hat, obwohl auch in dieser Richtung sehr behutsam verfahren wurde. (Verdunstenlassen im luftleeren Raum.) Wahrscheinlich verhindern auch die anderweitigen im Magen enthaltenen Stoffe den Nachweis minimaler Apomorphinmengen.

IV. Brucin.

Ueber die Ausscheidung von Brucin in den Magen liegen keinerlei Angaben vor.

Ein Versuch, in welchem ein Thier mit 0,02 Brucin in salzsaurer Lösung vergiftet wurde, fiel negativ aus. Hierauf erhielt ein Hund 0,04 Brucin unter die Haut gespritzt; das Thier wird bald unruhig, nach 20 Minuten verfällt es in Streckkrämpfe, die meist 2 Minuten dauern. Die Athmung wird colossal schnell: etwa 400 in der Minute, dabei wird die Zunge weit herausgestreckt und mitbewegt; dazwischen schieben sich kurzdauernde Gruppen normaler Athemzüge ein. Dieser Zustand klingt etwa in 20 Minuten ab. Der Vorderkörper ist nur leicht beweglich, die Hinterbeine sind jedoch wie Stelzen, so dass das Thier sich nicht setzen kann. 2 Stunden nach Beginn des Versuches ist das Thier moros, der Herzschlag ist langsam, die Athmung normal. Doch traten sowohl von selbst als auch bei mechanischer Reizung leichte Krampfstösse auf. Desgleichen wird anfallsweise die Athmung beschleunigt. Am nächsten Tage ist das Thier matt, erholt sich aber bald völlig. Der Magen wurde 1 und 2 Stunden nach der Einspritzung ausgespült. Die Spülwässer werden verdampft und mit Alkohol ausgezogen, letzterer ebenfalls verdampft und der Rückstand mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand von letzterem wird mit Salpetersäure übergossen, wobei Rosafärbung auftritt, die schnell

---

wird die Flüssigkeit unter Trübung schmutzig violett. Beim Schütteln mit Chloroform geht dann das Zersetzungsproduct mit schön himbeerrother Farbe in das Chloroform in geringer Menge über.



in orange übergeht (Brucinreaction).[1]) Demnach waren in beiden Spülwässern deutliche Brucinmengen nachweisbar.

V. Veratrin.

Auch mit Veratrin sind meines Wissens nach keine auf die uns hier beschäftigende Frage bezüglichen Versuche gemacht.

Ein Hund erhält 0,01 Veratrin in 5 Theilen Alkohol und 45 Theilen Wasser subcutan; es erfolgen sehr lebhafte Schmerzensäusserungen. Nach ein paar Minuten leckt der Hund sich die Schnauze. Es beginnt Speichelfluss, Durchfall, Urinentleerung und Urinträufeln. Die Athmung wird beschleunigt; nach einer Stunde folgt Erbrechen, das sich in den nächsten Stunden wiederholt. 2 Stunden nach Beginn des Versuchs wird der Magen ausgespült. Bis zum folgenden Abend hat das Thier nichts gefressen und ist sehr matt, der Urin enthält Eiweiss. Am nächstfolgenden Tage stirbt das Thier. Die Faeces, das Erbrochene und das Spülwasser werden einzeln zur Trockne gedampft, mit Alkohol ausgezogen, dieser verjagt, der Rückstand mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Rückstand des letzteren wird mit gleichen Theilen Rohrzucker gemischt und auf ein Schälchen aufgetragen, dessen Wände mit concentrirter Schwefelsäure benetzt sind.[2]) Eine Gelbfärbung lässt sich dabei nicht beobachten, doch tritt mit der Zeit intensive rothe, schliesslich blauviolette Färbung auf. Es enthielt also sowohl der Mageninhalt als auch der Koth deutlich nachweisbare Veratrinmengen. — Durch Gallensäuren, welche eine dem Veratrin ähnliche Reaction geben, kann hier die Reaction nicht hervorgerufen sein, weil die Flüssigkeit vor dem Schütteln mit Chloroform alkalisch gemacht war und Gallensäure unter dieser Bedingung nicht in Chloroform übergehen.

VI. Coffeïn.

Auch über Coffeïn habe ich keine einschlägigen Versuche in der Literatur finden können.

Ein Versuch, bei welchem das Thier 1,0 Coffeïn. natrosalicylic. subcutan erhielt, fiel negativ aus. Sodann werden 1,5 unter die Haut gespritzt und nach einer halben und einer Stunde der Magen ausgespült. Ausser grösserer Lebhaftigkeit zeigt das Thier keinerlei Wirkungen des Giftes. Die Spülwässer werden abgedampft, mit Alkohol

---

1) Vgl. Dragendorff, l. c. S. 175 und Cotton, Journ. Pharm. (4) Bd. X. S. 18. 1869.

2) Veratrinreaction: Dragendorff, l. c. S. 229. Weppen's Reaction. Archiv d. Pharm. Bd. CCV. S. 112.



ausgezogen, auch dieser verdunstet, der mit Wasser aufgenommene Rückstand mit Salzsäure angesäuert und mit Benzol extrahirt. Das Benzol wird dann abdestillirt, der Rückstand 24 Stunden mit Chlorwasser stehen gelassen, wobei die Flüssigkeit verdunstet und dann erwärmt; es tritt deutliche roth-braune Färbung auf, die beim Uebergiessen mit Ammoniak in Purpurviolett übergeht.[1]) Die Reaction ist bei dem nach einer Stunde gewonnenen Spülwasser erheblich weniger stark als bei dem zuerst erhaltenen.

Bei diesen Versuchen zeigt sich besonders deutlich, dass eine Ausscheidung des Giftes nur dann in den Magen stattfindet, wenn erhebliche Mengen des Giftes in Anwendung kommen, sowie, was sich hieraus eigentlich schon ergiebt, dass die Ausscheidung in den Magen im Beginn des Versuches am lebhaftesten ist.

VII. Chinin.

Bernatzik (Wiener med. Wochenschr. 1867) konnte in dem Erbrochenen von Hunden, welchen Chinin unter die Haut gespritzt war, das Alkaloid nicht nachweisen; indess hat Leineweber (l. c. p. 12—16) die Reaction unter Umständen, die den von mir zu schildernden sehr ähnlich sind, deutlich und wiederholentlich erhalten.

Einem Hunde wird 1,0 Chinin. hydrochl. in 15 ccm Wasser gelöst unter die Haut gespritzt. Nach 15 Minuten wird der Magen ausgespült. Nach 20 Minuten erfolgt Erbrechen, das sich alle 5 Minuten 4—5 mal wiederholt. Spülwasser und Erbrochenes werden abgedampft und mit Alkohol ausgezogen, der Rückstand des letzteren wird erst sauer, dann alkalisch mit Aether geschüttel. Der zuletzt gewonnene Aether wird verdampft und der mit Wasser aufgenommene Rückstand erst mit einigen Tropfen Chlorwasser, dann mit Ammoniak versetzt.[2]) Das Spülwasser ergab dabei keine Reaction, das Erbrochene sehr deutlich die für Chinin charakteristische Grünfärbung. — Ein zweiter Versuch ergiebt ebenfalls ein sehr deutliches positives Resultat.

VIII. Antipyrin.

Hinsichtlich des Antipyrins vermuthet Lewin[3]), dass es nach subcutaner Anwendung in den Magen ausgeschieden wird und hier

---

1) Coffeïnreaction: Dragendorff, l. c. S. 197. Schwarzenbach, Chem. Centralbl. 1861. S. 989.

2) Vgl. Dragendorff l. c. S. 189—190; zuerst angegeben von Röper (London. medic. Gazette 1832. p. 320); als Thalleiochininreaction bezeichnet von Brandes und Leber, Arch. d. Pharmac. XVI. p. 259.

3) Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 2. Aufl. Berlin 1893. S. 530.

entweder als solches oder, was ihm wahrscheinlicher ist, durch ein Zersetzungsproduct Ursache von Magenbeschwerden werden kann. Auch das Auftreten von Magensymptomen nach Antipyringebrauch vom rectum aus würde nach Lewin nicht für eine reflectorische, sondern für eine directe Wirkung durch das in den Magen ausgeschiedene Antipyrin sprechen.

Die Annahme Lewin's ist nun sowohl durch die Versuche Kandidoff's (l. c.) als auch durch die meinigen völlig bestätigt.

Einem Hunde werden 2,0 Antipyrin in wässriger Lösung unter die Haut gespritzt und nach einer halben sowie nach einer Stunde der Magen ausgespült. Beide Mengen werden zur Trockne verdampft und der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. In beiden ruft Eisenchlorid die Antipyrinreaction (Rothbraunfärbung) [1]) hervor; ebenso erfolgt auf Zusatz von Natriumnitrit und Essigsäure Grünfärbung. [2]) Die nämliche Reaction zeigt der Mageninhalt des so lange fastenden Hundes noch nach 48 Stunden. — In einem folgenden Versuch wird zunächst festgestellt, dass im normalen Mageninhalt nach Zusatz von Eisenchlorid keine Antipyrin ähnliche Reaction auftritt. Dann wird Antipyrin injicirt und nach einer, zwei und vierundzwanzig Stunden dieser Stoff im Magenspülwasser nachgewiesen; nach 48 Stunden versagt die Reaction.

IX. Salicylsäure.

Im Jahre 1878 wies Marmé [3]) nach, dass nach subcutaner Injection von Salicylsäure oder salicylsaurem Salz das Mittel in den Darm abgeschieden wird. Hieran anknüpfend fand Leineweber (l. c. p. 20—21), dass auch in den Magen hinein eine Abscheidung stattfindet. Bei dieser Gelegenheit erwähnt er, dass schon im Jahre 1878 Blanchier und Bochefontoène (comp. rend. 87. 18. p. 657) mitgetheilt haben: nach Injection des salicylsauren Natrons in eine Vene gehe die Salicylsäure in den Magen über. Auch Kandidoff (l. c.) fand subcutan injicirtes Natr. salicylic. im Mageninhalt wieder. Meine eigenen Versuche nahmen folgenden Verlauf:

Nach Anwendung von 1,0 Natr. salicylic. fand keine Ausscheidung in den Magen statt. — Beim folgenden Versuch wurde 1,0 Acid. salicylic. mit Kalilauge gelöst, so dass eine minimal sauer reagirende Lösung entstand, und diese eingespritzt. Eine und zwei Stunden später wurde der Magen ausgespült, die Spülwässer abgedampft,

1) Vgl. Dragendorff l. c. S. 285; Schweissinger, Arch. d. Pharm. 1884. S. 690—691.

2) Flückiger, Reactionen. Berlin 1892. S. 9.

3) Nachrichten der Königl. Gesellschaft d. Wissensch. S. 123,



der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, dieser wiederum entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der Aetherauszüge gab in beiden Fällen mit Eisenchlorid eine sehr deutliche Violettfärbung [1]) (Salicylsäurereaction). — Bei einem andern Versuch wurden 2,0 Natr. salicylic. in wässriger Lösung zur Einspritzung verwendet. In diesem Falle trat nur 1½ Stunden nach der Einspritzung im Mageninhalt eine undeutliche Salicylsäurereaction auf; die nach 3, nach 24 und nach 48 Stunden gewonnenen Spülwässer erwiesen sich als salicylfrei.

Hiernach ist wohl nicht zu zweifeln, dass nach subcutaner Einverleibung Salicylsäure in den Mageninhalt übergehen kann, dass dieser Weg jedoch durchaus nicht immer gewählt wird.

X. Carbolsäure.

Der Nachweis, dass Carbolsäure, die auf irgend eine Weise in den Organismus gelangt ist, in den Magen ausgeschieden würde, ist meines Wissens noch nicht erbracht worden. Dass dies indess der Fall sei, wird von Lewin (l. c. p. 578) als sehr wahrscheinlich hingestellt.

Einem nüchternen Hunde, dem 4 Stunden vor Beginn des Versuchs der Darm ausgespült wurde, werden 150 ccm 2 proc. Carbolsäure per rectum beigebracht. Nach kaum 2 Minuten beginnt der Oberschenkel des rechten Hinterbeines des Hundes leise zu zittern. Dies Zittern theilt sich allmählich dem ganzen Körper mit und nimmt auch an Heftigkeit mässig zu. Dabei geht das Thier beunruhigt umher; der Gang ist taumelnd und das Thier macht einen benommenen Eindruck. Etwa eine halbe Stunde nach Beginn des Versuchs sind die Unruhe und das Unbehagen aufs Höchste gestiegen. Es erfolgt eine leichte Brechbewegung aber kein Erbrechen. Nach einer Stunde macht das Thier einen annähernd normalen Eindruck; am nächsten Tage hat es sich völlig erholt. Der Magen wurde vor Beginn des Versuchs, dann nach 2, nach 24 und nach 48 Stunden ausgespült. Die Spülwässer wurden wiederholentlich destillirt und die Destillate mit Bromwasser versetzt; in keiner Portion entstand eine Trübung durch Tribromphenol [2]); sie enthielten demnach keine Carbolsäure. Es war nun noch möglich, dass die Carbolsäure als

1) Dragendorff, S. 553 und Bornträger, Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. XX. S. 87 (1881).

2) Dragendorff, S. 54. Reaction von Landolt, Berichte der deutschen chem. Gesellsch. Bd. IV. S. 770.



gepaarte Verbindung in den Magen gelangt war, deshalb wurde der Rückstand vom ersten Destillat, etwa die halbe ursprüngliche Flüssigkeitsmenge, stark mit Salzsäure versetzt und abermals der Destillation unterworfen. Auch jetzt blieben die Destillate bei Zusatz von Bromwasser klar.

Hieraus folgt, dass bei Anwendung einer Carbolsäuremenge, die schon geeignet ist, recht deutliche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen, weder freie, noch gepaarte Carbolsäure in den Magen übergeht.

XI. Chloroform.

Langenbeck theilt in der deutschen Klinik 1854 mit, dass nach Einspritzen von Chloroform in einen punktirten Hydrocelensack Erbrechen eintrat. Lewin bezieht dies (l. c. p. 60) darauf, dass hierbei kleine Chloroformmengen in den Magen abgeschieden wurden und denselben reizten. Dass Chloroform thatsächlich nach subcutaner Injection in den Magen gelangt, beweisen die folgenden Versuche.

Einem Hunde werden 2 ccm Chloroform und nach einer halben Stunde noch 1 ccm subcutan injicirt. Nach einer halben Stunde und 2 Stunden nach Beginn des Versuches wird der Magen ausgespült. Durch die Spülwässer wird unter beständigem Erwärmen auf 60° C. eine Stunde lang ein Luftstrom geleitet, welcher hierauf durch eine kleine Menge Alkohol streicht. Dann wird der Alkohol unter Zusatz von alkoholischer Kalilauge und Anilin erwärmt. Die erste Portion giebt keine, die zweite eine schwache aber zweifellose Isocyanphenylreaction[1]), durch deren Auftreten der Beweis für die Anwesenheit von Chloroform in der Lösung erbracht ist. — In einem zweiten Versuche, in welchem gleich von vornherein 4 ccm Chloroform injicirt wurden, trat die Reaction schon nach einer Stunde, ein starker Geruch indess erst nach zwei Stunden auf.

XII. Chloralhydrat.

Versuche über Chloralhydrat liegen, soweit mir bekannt ist, nicht vor.

Einem grossen Hunde, der 24 Stunden gefastet hatte, wurde der Darm ausgespült. 2½ Stunde später wurde dann der Magen ausgespült und unmittelbar darauf erhielt das Thier 8,0 g Chloralhydrat in 60 ccm Wasser per rectum. Nach einer halben Stunde trat Schlaf ein, welcher 1½ Stunden dauerte. Hierauf, also zwei Stunden nach Verabreichung des Chloralhydrats wurde dem Thier

1) Dragendorff, S. 26. Reaction von Hofmann.



der Magen ausgespült und eine Stunde später die Spülung wiederholt. Die beiden Spülwässer wurden vereinigt, mit etwas Weinsäure angesäuert und etwa ein Drittel abdestillirt, um etwa ausgeschiedenes Chloroform[1]) von Chloralhydrat zu trennen. Das Destillat wurde auf einem Wasserbade auf 60° erwärmt[2]) und gleichzeitig ein Luftstrom langsam hindurch geleitet, der durch eine einen Meter lange glühende Glasröhre strich und sodann eine mit Salpetersäure angesäuerte Höllensteinlösung passirte. Die Luft sollte das im Wasser vermuthete Chloroform mit fortführen, dieses sich in der Röhre zersetzen und seine chlorhaltigen Zersetzungsproducte sollten dann in der Höllensteinlösung die Chlorsilberreaction geben. Trotzdem länger als eine Stunde Luft durchgeleitet wurde, blieb die Höllensteinlösung ungetrübt; es war also kein Chloroform in den Magen übergegangen.

Vom Destillationsrückstande der Spülwässer wurde eine Probe mittels Kieselguhr geklärt; sie zeigte im Polarisationsapparat keine Drehung. Nach dem Kochen mit Salzsäure gab sie keine Trommer'sche Probe. (Prüfung auf gepaarte Glykuronsäuren).

Nunmehr wurde der Destillationsrückstand stark alkalisch gemacht, die Hälfte abdestillirt und mit dem Destillat ebenso verfahren wie mit dem vorigen. Hier entstand aber in der mit Salpetersäure angesäuerten Höllensteinlösung sehr bald ein Niederschlag, der sich noch lange Zeit vermehrte. Der Destillationsrückstand hatte demnach Chloralhydrat enthalten, das sich während des Kochens in alkalischer Lösung in Chloroform und Ameisensäure umgesetzt hatte; das in der Röhre zersetzte Chloroform gab dann seinerseits den Chlorsilberniederschlag.

Hieraus folgt, dass nach der Einverleibung von Chloralhydrat weder Chloroform noch gepaarte Verbindungen, wohl aber Chloralhydrat selbst in reichlicher Menge im Magen nachweisbar ist. Man muss nämlich die wirklich vorhandene Chloralhydratmenge grösser veranschlagen als die thatsächlich nachgewiesene, weil ein allerdings geringer Theil des Chloralhydrat wahrscheinlich schon bei der zum Zweck der Isolirung des Chloroforms vorgenommenen Destillation mit den Wasserdämpfen übergegangen war. (Vgl. Dragendorff l. c. p. 32.)

XIII. Methylalkohol.

Die Anregung, auch den Methylalkohol in die Untersuchungsreihe zu schliessen, kann durch eine interessante Arbeit von Pohl[3])

2) Liebreich, Berliner klin. Wochenschr. 1869. S. 325ff.

3) Vgl. C. Fubini, Jahresber. f. Thierchemie. Bd. XI. S. 194. 1881.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 281.

„Ueber die Oxydation des Methyl- und Aethylalkohols im Thierkörper“. In derselben weist der Autor unter vielem anderen nach, dass nach Methylalkohol-Darreichung bei Hunden derselbe nicht unverändert in den Urin übergeht, sondern erst nachdem er zu Ameisensäure verbrannt ist. Dabei findet die Ausscheidung in der Weise statt, dass dieselbe erst am 3. oder 4. Tage nach der Darreichung ihren Höhepunkt erreicht. Ich stellte mir nun die Aufgabe, zu untersuchen, ob nach Methylalkoholklystieren der Körper unverändert oder als Ameisensäure in den Magen übergeht, sodann wollte ich aber die Ausscheidung durch den Urin einer Nachprüfung unterziehen.

Ungefähr 4 Stunden vor Beginn des Versuchs wird einem Hunde der Darm mit Wasser ausgespült, dann erhält das Thier 40 ccm Methylalkohol in 160 ccm Wasser als Clysma. Nach $2^1/_2$, 4 und $5^1/_2$ Stunden wird der Magen ausgespült; dann erhält das Thier Futter. Die nächsten Ausspülungen finden 18 und 27 Stunden nach Beginn des Versuchs statt. Nach jeder Ausspülung erhält das Thier wieder Futter. In gleicher Weise werden noch 48 und 72 Stunden nach Beginn des Versuchs je eine Magenausspülung gemacht. Ebenso wird der Urin während dreier Tage nach dem Versuch (600, 1275 und 550 ccm) gesammelt.

Die Spülwässer sowohl wie die Urine werden nun auf Methylalkohol und auf Ameisensäure untersucht.

Die Flüssigkeiten werden mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht und zur Hälfte abdestillirt. Das Destillat = a wird dann auf das Vorhandensein von Methylalkohol, der Rückstand = b auf Ameisensäure geprüft.

a) Die Flüssigkeit wird mit Schwefelsäure angesäuert und auf etwa $^2/_3$ abdestillirt; das Destillat wird mit sehr viel kohlensaurem Kali versetzt und wieder destillirt. Dieses Destillat wird mit 10 ccm Chromsäuregemisch (120 ccm 20 proc. Schwefelsäure mit 120,0 Kaliumbichromat) 15 Minuten lang am aufsteigenden Kühler gekocht und dann destillirt. Das Destillat beträgt in allen Portionen ungefähr 30 ccm; dasselbe wird nun mit Nesslerschem Reagens[1]) geprüft; dabei giebt das vor Beginn des Versuchs gewonnene Spülwasser keinen, die andern alle einen gelben bis rothen Niederschlag.[2]) Am stärksten reagiren die nach 27 und 72 Stunden gewonnenen Spül-

1) Vgl. Dragendorff, l. c. S. 22. Anm. 1. Eine wässrige Lösung von 1 Theil Quecksilberchlorid wird mit $2^1/_2$ Theilen Jodkali in 6 Theilen Wasser und dann mit 6 Theilen Kalihydrat in 6 Theilen Wasser versetzt und endlich auf 36 Gewichtstheile verdünnt.

2) Jahresber. f. Chem. 1849. S. 312.



wässer, stark auch das nach 48 Stunden entleerte, schwach die drei ersten. Auch giebt das Destillat des nach 27 Stunden entleerten Spülwassers mit mittels schwefliger Säure entfärbter Fuchsinlösung versetzt, sehr deutliche Violettfärbung. Demnach enthalten alle Destillate mit Ausnahme des aus dem normalen Mageninhalt gewonnenen Formaldehyd, welcher durch Oxydation mit dem Chromsäuregemisch aus Methylalkohol gewonnen ist.

Um einen ungefähren Anhalt für das Mengenverhältniss zu geben, in welchem der Methylalkohol am ersten und an den folgenden Tagen in den Magen übergeht, werden die gesammelten Destillate der Spülwässer des ersten Tages vereinigt und oxydirt. Die der beiden folgenden Tage werden ebenso behandelt. Die Flüssigkeiten werden mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht und dann dann destillirt und zwar so, dass die Spitze des Kühlers in eine Vorlage taucht, die je 30 ccm Nessler'sches Reagens enthält. So geht der Formaldehyd in das Reagens über und erzeugt daselbst einen rothen Niederschlag, der in der ersten Portion beständig ist, in der zweiten aber bald in grau übergeht. Die Niederschläge wurden abfiltrirt, getrocknet und gewogen. Der erste wog 0,0425 g, der andere 0,118 g, sie verhielten sich also wie 1 : 3. Demnach enthielten die 3 am 2. und 3. Tage gewonnenen Spülwässer zusammen ungefähr 3 mal so viel Methylalkohol als die drei am ersten Tage gewonnenen.

Der Rückstand im Kolben wurde, nachdem der Formaldehyd völlig abdestillirt war, eingedampft, mit Alkohol ausgezogen und dieser verdampft. Der in Wasser gelöste Rückstand giebt beim Kochen mit Quecksilberchlorid einen geringen weissen Niederschlag und beim Erhitzen mit salpetersaurem Silber Dunkelbraunfärbung. Demnach enthielt die Flüssigkeit Spuren von Ameisensäure. — Hieraus folgt, dass Methylalkohol beim Erhitzen mit dem Chromsäuregemisch unter den angegebenen Versuchsbedingungen zum grössten Theil in Formaldehyd übergeführt und nur spurweise noch weiter zur Ameisensäure oxydirt wird. —

b) Der mit kohlensaurem Natron alkalisch gemachte und nach der erstmaligen Destillation gebliebene Rückstand der Spülwässer wird nun zur Verarbeitung auf etwaige Ameisensäure mit Schwefelsäure angesäuert und ziemlich weit abdestillirt. Das mit kohlensaurem Natron abermals alkalisirte Destillat wird abgedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und auch dieser verdunstet. Alle Rückstände lösen sich nicht klar in Wasser und filtriren auch nicht klar. Fast alle geben kalt mit salpetersaurem Silber versetzt einen gelben, flockigen Niederschlag, der abfiltrirt wird; das Filtrat wird

dann gekocht. Mit denselben Flüssigkeiten wird auch die Calomelprobe (Versetzen mit Quecksilberchlorid und Kochen) angestellt. — Schon der normale Mageninhalt gab, wenn auch in geringem Grade, beide Ameisensäurereactionen; doch fielen dieselben in den folgenden Spülwässern beträchtlicher aus. Die stärkste Reaction zeigte das nach 27 Stunden, eine annähernd ebenso starke das nach 4 Stunden entleerte Spülwasser. Somit war die Ausscheidung von Methylalkohol sowohl wie von Ameisensäure durch den Magen bewiesen.

In genau der gleichen Weise wurden die Urine verarbeitet; das nach der Oxydation mit dem Chromsäuregemisch gewonnene Destillat des Urins vom ersten Tage gab mit Nessler'schem Reagens sehr starken rothen Niederschlag; mit Fuchsin, das durch überschüssige schweflige Säure entfärbt war, prachtvolle Violettfärbung; beim Kochen mit Quecksilberchlorid tritt ganz geringfügige Trübung während des Erkaltens ein. — Der Urin des zweiten Tages gab noch stärkere Aldehydreaction, während die Ameisensäurereaction ebenso gering blieb. — Beim Urin des dritten Tages waren die Aldehydreactionen ganz geringfügig, ohne dass die Ameisensäurereaction gesteigert war.

Auch bei der Prüfung der Destillationsrückstände der Urine auf Ameisensäure gaben alle drei sehr starke Reactionen; die stärkste der Urin des zweiten, die schwächste der des dritten Tages.

Fassen wir nun die bei diesem Versuch gewonnenen Ergebnisse zusammen, so finden wir Folgendes.

Nach Darreichung von Methylalkohol als Klysma wird nach kurzer Zeit, sowohl Methylalkohol als Ameisensäure in den Magen ausgeschieden; erheblicher wird die anfangs geringfüge Ausscheidung von Methylalkohol erst nach 27—78 Stunden, während die immer nur geringfügig bleibende Ausscheidung von Ameisensäure schon nach 4 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hat, auf dem sie allerdings bis zur 27. Stunde verharrt. — Uebrigens enthält die Magenflüssigkeit schon normalerweise Spuren von Ameisensäure. In den Urin geht der Methylalkohol in erheblicher Menge über, aber nur am ersten und zweiten Tage; ein Theil des Alkohols wird auch zu Ameisensäure oxydirt durch den Urin ausgeschieden; diese Ausscheidung dauert bis zum dritten Tage, am stärksten tritt sie am zweiten Tage auf.

Hinsichtlich meiner Behauptung, dass Methylalkohol unverändert in den Urin übergeht, befinde ich mich im Gegensatz zu den Pohl-schen Angaben (l. c. p. 284). Ich glaube, dass dieser Widerspruch entstanden ist durch die Annahme Pohl's, dass Methylalkohol durch Erhitzen mit dem Chromsäuregemisch völlig zu Ameisensäure oxy-

dirt würde; hätte er die flüchtigen Oxydationsproducte nicht nur auf Ameisensäure, sondern auch auf Aldehyd untersucht, so würden ihm die vermuthlich erheblichen Mengen des letzteren nicht entgangen sein.

XIV. Aethylalkohol.

Bekanntlich wird Aethylalkohol theils im Organismus zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, zum geringen Theil unverändert durch Urin, Lungen und Haut ausgeschieden. Es sollte nun untersucht werden, ob nach einem Alkoholklystir unveränderter Alkohol resp. ein intermediäres Oxydationsproduct: Essigsäure in den Magen gelangte.

Einem Hunde, dem einige Stunden vorher mittels Klystirs der Darm gereinigt worden ist, wird der Magen ausgespült. Dann werden ihm 40 ccm Aethylalkohol mit 160 ccm Wasser verdünnt per rectum beigebracht. Nach 1, 2, 16 und 24 Stunden wird der Magen ausgespült. Die Verarbeitung der Spülwässer ist ähnlich wie in der vorigen Versuchsreihe. Das Spülwasser wurde mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht und destillirt. Das Destillat a) wurde auf Aethylalkahol, der Rückstand b) auf Essigsäure untersucht.

a) wird mit Schwefelsäure angesäuert und destillirt; das Destillat mit sehr viel Pottasche versetzt und wieder destillirt; letztere Destillate betrugen 60—80 ccm. Mit diesen Flüssigkeiten wurde theils die Jodoformprobe (Versetzen mit einer Lösung von Jod in Jodkalium, Zufügen von Natronlauge und Erwärmen) vorgenommen, theils wurden sie mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure zum Sieden erhitzt, (Grün- bis Blaufärbung bei Anwesenheit von Alkohol), theils wurden sie mit übermangansaurem Kali und Schwefelsäure vorsichtig erwärmt, mit unterschwefligsaurem Natron entfärbt und hierzu mittels schwefliger Säure entfärbte Fuchsinlösung gesetzt. (Auftreten von Violettfärbung bei Anwesenheit von Aldehyd).[1])

b) wurde mit Phosphorsäure stark sauer gemacht und destillirt; das Destillat mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht und abgedampft; der Rückstand mit heissem Alkohol ausgezogen und auch dieser verdampft. Dieser Rückstand wurde (in Wasser gelöst und) mittels Schwefelsäure und Alkohol auf Essigsäure untersucht. (Auftreten von Essigestergeruch).[2])

Resultate:

Eine Stunde nach dem Alkoholklystir war deutlich Alkohol, aber keine Essigsäure nachweisbar.

1) Riche, Bardy Bulletin de la société chimique de Paris. XXVI. p 93.

2) Die Essigsäureprobe mit arseniger Säure ergab in den Versuchen kein deutliches Resultat.

Nach 2 Stunden starke Alkohol-, undeutliche Essigsäurereactionen.
» 16 » kein Alkohol, Essigsäure zweifelhaft.
» 24 » deutlich Alkohol, aber keine Essigsäure.

In einem andern Versuch giebt der normale Mageninhalt die Jodoformprobe, aber sonst keine Alkoholreaction; Essigsäure nicht nachweisbar. — Nach einem Klystire von 40 ccm Alkohol dagegen:

Nach 2 Stunden starke Alkohol-, deutliche Essigsäurereaction.

Nach 3 Stunden starke Alkohol-, sehr deutliche Essigsäurereaction.

Nach 4 Stunden starke Alkohol-, keine Essigsäureaction.

Erwähnenswerth ist noch, dass nach 2 Stunden das den Alkohol enthaltende Destillat beim Erwärmen mit übermangansaurem Kali und verdünnter Schwefelsäure sehr durchdringenden Bittermandelgeruch gab. Beim Alkalisiren mit Natronlauge wird der Bittermandelgeruch geringer. Von welcher Substanz dieser Geruch herrührte, liess sich nicht ermitteln. Um Cyanwasserstoff handelte es sich jedenfalls nicht, da Behandlung mit Ferrosulfat und Eisenchlorid und Ansäuern mit Salzsäure keine Blaufärbung hervorrief.

In einem dritten Versuch gab der normale Mageninhalt eine minimale Jodoformprobe und eine zweifelhafte Essigsäurereaction. 3½ Stunden nach dem Alkoholklystir starke Jodoform-, ganz deutliche Essigsäurereaction. Alle späteren Spülwässer gaben Jodoform- und Essigsäurereaction nur ganz minimal. Nur in dem nach 72 Stunden entleerten Spülwasser wurde eine sehr deutlich ausgesprochene Essigsäurereaction wahrgenommen. — Uebrigens gab keines der Destillatie, mit welchen die Jodoformreaction positiv ausgefallen war, nach Oxydation mit dem Chromsäuregemisch eine deutliche Aldehydreaction. In diesem letzten Versuch ist also die Alkoholausscheidung durch den Magen nicht zweifellos nachgewiesen.

Bei dieser Gelegenheit wurden auch die Urine untersucht und zwar sowohl der normale, als auch die in den drei auf den Versuch folgenden Tagen entleerten. Die Destillate gaben alle schon in der Kälte eine Jodoformausscheidung, die bei dem 24 Stunden nach dem Versuch entleerten Urin ganz erheblich gesteigert war. Ob es sich dabei um Aceton oder eine andere Substanz handelte, sollte durch spätere Versuche klar gestellt werden, worüber unten berichtet wird.

Alle Urindestillate wurden oxydirt und dann destillirt. Nur der 24 Stunden nach dem Versuch entleerte Urin gab eine sehr starke Aldehydreaction (s. o.), in den übrigen Portionen war sie gar nicht vorhanden oder kaum erkennbar.

Alles in allem ergiebt sich, dass nach grösseren Alkoholgaben

per clysma in den meisten Fällen eine bis einige Stunden nach der Darreichung eine deutliche Ausscheidung von Alkohol (nachgewiesen durch Aldehydbildung) in den Magen stattfindet resp. die normal im Mageninhalt schon enthaltene geringe Alkoholmenge erheblich gesteigert wird. Auch eine Ausscheidung von Essigsäure konnte in einigen Versuchen mit grosser Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden.

Ebenso werden durch den Urin 24 Stunden nach der Alkoholdarreichung deutlich nachweisbare Alkoholmengen ausgeschieden.

Es erübrigte nun noch, zu untersuchen, ob die, wie oben erwähnt, in den Urindestillaten schon in der Kälte erfolgende Jodoformausscheidung von dem normal im Hundeurin enthaltenen Aceton herrührte, oder ob die Alkoholdarreichung eine Acetonbildung und vermehrte -ausscheidung veranlasste.

Zu meinen Versuchen benutzte ich eine 38 kg schwere junge Hündin, welche täglich 1 kg Pferdefleisch und 1 Liter Wasser als Nahrung erhielt. Der Urin wurde durch Katheterisiren gewonnen und in 100 ccm der Tagesportion die Acetonmenge nach dem Verfahren von Messinger[1]) bestimmt. Das hierzu verwendete Jod wurde durch Sublimation, das unterschweflig saure Natron durch Umkrystallisiren gereinigt. Als Indicator diente lösliche Stärke.

Der Acetongehalt des Urins wurde nun erst bei gewöhnlichem Verhalten des Thieres bestimmt, dann nach Verabreichung von 10, 20 und 40 ccm Alkohol pro Tag. Der Alkohol wurde dem Thiere in einem Theile seiner Wasserration verabreicht und ohne Schwierigkeit genommen. Nach 20 ccm Alkohol traten minimale Rauscherscheinungen ein, nach 40 ccm solche mässigen Grades. Den Verlauf des Versuches veranschaulicht die folgende Tabelle:

Urin			Alkohol täglich	Aceton		
Tagesmenge	spec. Gew.	Reaction		in 100 ccm	Tagesmenge	Durchschnitt
850 ccm	1044	sauer	0 ccm	1,0538 mg	8,9573 mg	12,062
830 =	1040	=	0 =	2,1274 =	17,6774 =	
1010 =	1045	=	0 =	1,4505 =	14,65 =	
900 =	1043	=	0 =	0,7736 =	6,9624 =	
1060 =	1037	=	10 =	0,8703 =	9,225 =	13,573
650 =	1048	=	10 =	2,6109 =	16,96 =	
950 =	1040	=	20 =	1,5472 =	16,091 =	
1000 = a) schätzungsweise	1041	=	40 =	0,967 =	9,67 = schätzungsweise	
1030 ccm	1037	=	40 =	1,5472 =	15,936 mg	

a) Der Hund hatte einen Theil des Urins in die Stube entleert.

1) Neubauer und Vogel, Harnanalyse. 9. Aufl. (Huppert) I. Abtheilung. S. 471—475. — Berichte d. chem. Gesellsch. Bd. XXI. S. 3366. 1888.

Aus dieser Tabelle ergiebt sich, dass durch Alkoholdarreichung die Acetonausscheidung durch den Urin nicht nachweisbar gesteigert wird. — Zwar übersteigt der Tagesdurchschnitt bei der Alkoholfütterung um ein Geringes den Tagesdurchschnitt der alkoholfreien Tage, indess erreicht er lange nicht das Maximum der ohne Alkoholzufuhr ausgeschiedenen Tagesmenge.

XV. Aceton.

Einem nüchternen Hunde wurde der Darm ausgespült, nach einigen Stunden wird auch der Magen ausgespült und unmittelbar darnach 20 ccm Aceton mit 130 ccm Wasser verdünnt ins Rectum gegossen. Das Thier verräth keinerlei unangenehme Empfindungen; nach einer halben Stunde schläft es ungefähr 10 Minuten lang, dann zeigt es sein gewöhnliches Gebahren. Nach $2^{1}/_{2}$, $4^{1}/_{2}$, 27 und 51 Stunden wird der Magen ausgespült, ebenso werden die am letzten Tage vor und am zweiten Tage nach dem Versuch entleerten Urine gesammelt.

Alle Flüssigkeiten werden mehrmals destillirt und mit den Destillaten die Jodoformprobe [1]) (Versetzen mit Jodjodkali und Natronlauge) sowie die Legal'sche [2]) Reaction: Versetzen mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge (Purpurfärbung), sodann mit Essig- oder Salzsäure (dunklere Purpurfärbung) angestellt.

Die nach dem Versuch enthaltenen Spülwässer gaben mit Ausnahme des nach 51 Stunden entleerten schon ohne weitere Verarbeitung die Jodoformprobe.

Das Versuchsergebniss war folgendes:

			Jodoformprobe	Legal'sche Reaction
Mageninhaltsdestillat	normal	70 ccm	kaum wahrnehmbar	undeutlich
„	nach $2^{1}/_{2}$ Std.	90 „	sehr stark	ziemlich stark
„	„ $4^{1}/_{2}$ „	50 „	stark	mässig
„	„ 27 „	40 „	ziemlich stark	schwach
„	„ 51 „	22 „	gering	schwach
Urindestillat	normal	300 „	deutlich	deutlich
„	vom I. Tage	120 „	sehr stark	stark
„	„ II. „	270 „	ziemlich stark	deutlich
„	„ III. „	210 „	gering	deutlich

Demnach war in dem Mageninhalt des nüchternen Hundes Aceton nicht sicher nachweisbar; dagegen am Versuchstage in erheblicher Menge vorhanden. Auch im Urin war die Acetonmenge am ersten Versuchstage erheblich, am zweiten etwas vermehrt.

Um auch quantitativ die Ausscheidung verfütterten Acetons durch den Urin festzustellen, machte ich folgenden Versuch:

Bei der 38 kg schweren Hündin, welche wieder täglich 1 kg

1) Lieben, Ann. der Chem. u. Pharm. Supplementband. VII. S. 236. 1870.
2) Breslauer ärztl. Zeitschr. 1883. Nr. 3 u. 4.

Fleisch und 1 Liter Wasser erhielt, wurde an 2 Tagen die 24stündige Acetonmenge im Urin bestimmt; dann erhielt das Thier 20 ccm Aceton in Wasser, worauf es nicht in wahrnehmbarer Weise reagirte, und es wurde dann der Acetongehalt des Urins an den folgenden 5 Tagen festgestellt. Die erhaltenen Werthe zeigt die folgende Tabelle.

	Urin			Aceton		
	Menge	spec. Gew.	Reaction	in 10 ccm	Tagesmenge	
I. Tag	1200 ccm	1042	sehr sauer	1,0736 mg	12,8832 mg	
II. „	1155 ccm	1042	sauer	1,1712 mg	13,4688 mg	Das Thier
III. „	1600 ccm	1037	sauer	20,1056 mg	321,6896 mg	erhält
IV. „	1130 ccm	1044	schwach sauer	3,1232 mg	35,3962 mg	20 ccm
V. „	1100 ccm	1044	sauer	2,7328 mg	30,0608 mg	Aceton
VI. „	1200 ccm	1040	sauer	2,0496 mg	24,5952 mg	per os.
VII. „	1110 ccm	1040	sauer	0,7808 mg	8,6669 mg	

Wie leicht ersichlich, steigt am Tage nach der Acetondarreichung der Acetonmenge im Urin nahezu um das 30fache; sie bleibt auch noch deutlich bis zum vierten Tage einschliesslich vermehrt. Immerhin ist nicht einmal der 40ste Theil des einverleibten Acetons unverändert in den Urin übergegangen.

Fassen wir noch einmal die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen, so sehen wir Folgendes:

Bringt man einem Hunde subcutan oder mittels Klysma gewisse Alkaloide, aromatische Substanzen oder Körper der Fettreihe bei, so werden diese nach einiger Zeit in den Magen hinein ausgeschieden. —

Nur für wenige Substanzen gelang der Nachweis hierfür nicht und selbst bei einigen von diesen trug die Schuld an dem negativen Ergebniss wahrscheinlich die leichte Zersetzbarkeit der Substanz oder der Mangel einer scharfen Reaction für dieselbe.

Wurden grössere Mengen der Substanzen einverleibt, so erstreckte sich die Ausscheidung durch den Magen über mehrere Tage.

Im Mageninhalt nachgewiesen sind:

I. Alkaloide:

Morphin, Brucin, Veratrin, Coffeïn, Chinin, Antipyrin (am 1. und 2. Versuchstag.)

Nicht nachgewiesen sind:

Atropin (nach nicht letalen Dosen), Apomorphin (wahrscheinlich wegen seiner grossen Zersetzlichkeit.)

II. Aromatische Substanzen:

Im Mageninhalt nachgewiesen ist:

Salicylsäure.

Nicht nachgewiesen ist:

Carbolsäure.

III. Fettkörper:

Im Mageninhalt nachgewiesen sind:

Chloroform, Chloralhydrat, Methylalkohol (am 1., 2. und 3. Versuchstage), Aethylalkohol, Aceton.

Der Nachweis von Oxydationsproducten des Methylalkohols: Ameisensäure und des Aethylalkohols: Essigsäure war nicht ganz unzweideutig.

Beiläufig gefunden wurde noch:

1. Nach Apomorphininjection ist das Alkaloid nicht im Trachealsecret nachweisbar.

2. a) Methylalkohol wird beim Oxydiren mit dem Chromsäuregemisch zum überwiegenden Theil in Formaldehyd übergeführt, nur Spuren unterliegen einer noch weitergehenden Oxydation zu Ameisensäure.

b) Nach Methylalkoholdarreichung per klysma geht der Alkohol als solcher reichlich in den Urin über und zwar am zweiten Versuchstage in grösseren Mengen als am ersten.

3. Nach Aethylalkoholdarreichung erfolgt keine Steigerung der normalerweise beim Hunde vorhandenen geringfügigen Acetonausscheidung durch den Urin.

4. Nach Acetonzuführung wird ein geringer Theil des verfütterten Acetons unverändert durch den Urin ausgeschieden.

Hinsichtlich des Zustandekommens einer Ausscheidung von in den Körper eingeführten Stoffen in den Magen unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass die unter die Haut gespritzten Substanzen zunächst durch Resorption in den Blutkreislauf gelangen, durch dessen Vermittelung die Magenwände erreichen und nun durch die Magendrüsen oder auf dem Wege der sogenannten Transsudation in das Mageninnere ausgeschieden werden.

Auch für die als Klysma verabreichten Stoffe wird man sich den Vorgang ganz gleichartig vorstellen: zunächst Aufnahme in die Blutbahn durch die resorbirende Thätigkeit der Rectalschleimhaut und dann Ausscheidung mit oder ohne Hülfe der Magendrüsen in das Mageninnere. — Nun ist aber kürzlich eine Mittheilung von Grützner[1]) erschienen, in welcher der Nachweis erbracht ist, dass mit gleichen Theilen 0,6 Proc. Kochsalzlösung angerührte pulverförmige oder feinkörnige Substanzen (Kohlenpulver, Stärkekörner

1) Zur Physiologie der Darmbewegung. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 48.



Senfkörner, feingeschnittene Haare) bei Menschen und bei Thieren nach Einbringung in das rectum durch antiperistaltische Bewegung des Darmes bis in den Magen gelangen können. — Man kann sich nun wohl vorstellen, dass auch Flüssigkeiten, sofern sie nicht sehr leicht resorbirbar sind, durch Antiperistaltik in höhere Darmabschnitte und, wenn der Transport sehr schnell ist, auf directem Wege sogar in den Magen gelangen können. — Ob ein derartiger Vorgang bei meinen Versuchen — was übrigens unwahrscheinlich ist — mitgewirkt hat, dürfte sich schwer feststellen lassen.

Zum Schluss möchte ich Herrn Geheimrath Jaffe meinen Dank aussprechen für das freundliche Interesse, das er meinen Bemühungen dauernd zugewendet hat, sowie den Herren Prof. Lassar-Cohn und Dr. Rudolf Cohn für ihre freundliche Bethätigung bei meinen Versuchen.

XXVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

113. Ueber die Wirkungen der Kupferalbuminsäure.

Von

Cand. med. Leo Schwarz aus Prag.

(Mit 3 Curven.)

In der von Marfori und Schmiedeberg dargestellten, Ferratin genannten, Ferrialbuminsäure ist das Eisen in einer Art organischer Bindung enthalten, und diese Verbindung verhält sich im Organismus in vieler Beziehung anders als die gewöhnlichen, ätzenden und nicht ätzenden Eisensalze.

Ob auch andere Metalle derartige organische Verbindungen mit der Albuminsäure geben, ist bisher noch nicht untersucht. Bei der Leichtigkeit, mit der gerade das Kupfer mit den Eiweissstoffen verschiedenartige Verbindungen bildet, die sich, wie bei der Biuretreaction, zum Theil durch eigenartige Färbungen auszeichnen, war es von besonderem Interesse, den weiteren Ausbau der Kenntniss dieser organischen Albuminsäureverbindungen mit diesem Metall zu beginnen.

Die Untersuchungen von Harnack[1]) haben die Wirkungen solcher Kupferverbindungen kennen gelehrt, die, wie das weinsaure Kupferoxydnatrium, ohne eine locale Aetzung und ohne Gerinnung des Blutes zu verursachen, sich im Organismus verbreiten können und in denen das Kupfer in der für die gewöhnlichen Salze charakteristischen Bindung enthalten ist.

Das von Marfori[2]) und Schmiedeberg[3]) zur Darstellung der Eisenalbuminverbindung eingeschlagene Verfahren hat sich auch

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 44. 1875.
2) Sulla Ferratina. Annali di Chimica e di Farmacologia. Jan. 1894.
3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 101. 1894.



zur Gewinnung der entsprechenden Kupferverbindung in allen wesentlichen Punkten als brauchbar erwiesen. Aus einer Lösung von Alkalialbuminat wird durch Essigsäure die von Schmiedeberg als Albuminsäure bezeichnete eigenartige Eiweisssubstanz gefällt; diese wird wieder in Natronlauge gelöst und hierauf mit essigsaurem Kupfer versetzt. Die so entstehende alkalische Kupferalbuminatlösung, die eine blauviolette Farbe zeigt, wird mindestens einen Tag lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mittelst Essigsäure die Kupferverbindung ausgefällt und so lange auf dem Filter gewaschen, bis das Waschwasser keine Kupferreaction mit Schwefelwasserstoff mehr zeigt. Während nämlich der Niederschlag aus der organischen Kupferverbindung besteht, welche, da sie das Kupfer als Kupferoxyd enthält, Cuprialbuminsäure genannt werden kann, geht alles überschüssige, nicht fest gebundene Kupfer in das Filtrat über. Der Niederschlag wird schliesslich durch vorsichtiges Zutropfen von Natronlauge in vollkommen neutrale Lösung gebracht.

Die neue Kupferverbindung enthält das Kupfer, ebenso wie das Ferratin das Eisen, in Art einer „organischen Bindung". Beim Einleiten von Schwefelwasserstoff erfolgt durch Reduction der Cupriverbindung zu der Cuproverbindung ein Farbenwechsel, die dunkelbraune Lösung bekommt einen braunrothen Farbenton, aber sie bleibt vollkommen klar. Die Schwarzfärbung und Trübung durch Bildung von Schwefelkupfer tritt erst nach mehreren Stunden ein. Das gleiche gilt von der Reaction mit Schwefelammonium. Selbst reichlicher Zusatz dieses Reagens ist zunächt wirkungslos. Durch Erhitzen wird die Reaction beschleunigt.

Zur Feststellung der weiteren Eigenschaften des Präparates wurde eine kleine Menge des Niederschlages über Schwefelsäure getrocknet. Man erhält eine amorphe, blättrige, schwarzbraune Masse, die sich in verdünnten Alkalien, sowie in Ammoniak leicht und vollständig auflöst. Diese Lösungen erweisen ihre Beständigkeit dadurch, dass auch nach mehrere Wochen langem Stehen keine Spur eines Niederschlages in ihnen auftritt. Auch sie reagiren erst nach Stunden auf Schwefelwasserstoff.

Durch verdünnte Säuren lässt sich die Cuprialbuminsäure wieder ausfällen. Der Niederschlag ist im Ueberschuss des Fällungsmittels etwas löslich.

Zur Bestimmung des Kupfergehaltes wurden einige Cubikcentimeter der Lösung zur Trockne verdampft, der Trockenrückstand im Porzellantigel verbrannt, in Wasser aufgeschwemmt, filtrirt, der Rückstand bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction gewaschen, mitsammt

dem Filter neuerdings im Tiegel geglüht und mittelst Salzsäure unter Erwärmen gelöst, hierauf die Bestimmung nach Ulrici[1]) durchgeführt. Sie ergab Werthe, die einem Kupferoxydgehalte von 6 Proc. entsprachen.

Die mannigfachsten Bemühungen, eine kupferreichere Verbindung zu gewinnen, blieben erfolglos. Der Versuch, den Kupfergehalt durch allmähliches Eintragen des essigsauren Kupfers in die auf dem Wasserbad während zweier Wochen erhitzte, durch beständigen Zusatz von Ammoniak in Lösung erhaltene Albuminsäure zu erhöhen, und andere Versuche mehr ergaben Verbindungen von der gleichen Zusammensetzung. Im selben Maasse, als mehr Kupfer zugesetzt war, wurden bei der Fällung mit Essigsäure Filtrat und Waschwasser auch kupferreicher, und die Kupferbestimmung in der schliesslich gewonnenen Verbindung führte bei zahlreichen Proben regelmässig zu dem oben angegebenen Gehalte, der, da die Werthe nur in der geringen Breite von etwa 1 mg schwanken, wohl als ein constanter bezeichnet werden kann. Neben der festen Bindung des Kupfers ist hier dieser constante Gehalt an Kupfer der Beweis, dass hier eine einheitliche Kupfer-Albuminsäurebindung vorliegt.

Ebenso wie durch Schwefelwasserstoff kann auch durch andere reducirende Substanzen, z. B. durch Traubenzucker, die Cuprialbuminsäure in die Cuproverbindung übergeführt werden. Auch diese enthält das Kupfer in fester Bindung.

Mit der auf die beschriebene Weise hergestellten Cuprialbuminsäure nun wurden Versuche an Thieren ausgeführt, und zwar mit einem Präparate, das 0,005 CuO im ccm enthielt. Die Beobachtungen an Fröschen und Kaninchen ergaben, was den Symptomencomplex der acuten Vergiftung betrifft, im ganzen und grossen eine Uebereinstimmung mit den Angaben Harnack's[2]) über die Wirkung des weinsauren Kupferoxydnatriums. Doch fand ich die untere Grenze der Wirksamkeit der Vergiftungsdosen beim Frosche höher; die Minimalletaldosen für das Kaninchen stimmen mit Harnack's Werthen überein.

Bei beiden Thiergattungen aber — und dies ist der auffallendste Unterschied — treten die Vergiftungserscheinungen wesentlich später auf, als nach dem weinsauren Doppelsalz. Dieses erzeugt beim Frosche in der Menge von $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ mg CuO im Verlaufe mehrerer Stunden, bei 3 mg CuO schon nach etwa einer Stunde complete Lähmung aller

1) Journ. f. prakt. Chemie 107, 110 (citirt nach Fresenius, Quant. Analyse.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 48. 1875.



willkürlichen Muskeln. Die Cuprialbuminsäure beginnt überhaupt erst bei einem Gehalte von 2—3 mg CuO toxisch zu wirken, und die ersten Zeichen von Parese sind erst nach 8—10 Stunden zu constatiren. Der Tod erfolgt erst am zweiten bis dritten Tage. Aber auch Dosen von mehr als 3 mg CuO führen Lähmung und Tod erst nach mehreren Stunden herbei.

Noch auffallender ist die zeitliche Differenz der Wirksamkeit beim Kaninchen. Während 5 cg CuO in Form des weinsauren Doppelsalzes nach Harnack subcutan in einigen Stunden und 1—1 1/2 cg intravenös nach wenigen Minuten letal wirken, tritt bei denselben Dosen von Cuprialbuminsäure der Tod im ersteren Falle erst nach mehreren Tagen, im letzteren nach einigen Stunden ein. Wahrscheinlich wird die Kupferalbuminsäure sehr allmälig im Organismus zersetzt, worauf sich dann die toxische Wirkung des Kupferoxyds entfalten kann. Die längere Dauer der Vergiftungserscheinungen gestattete eine sorgfältige Beobachtung. Im Vordergrunde der Erscheinungen standen stets Lähmungszustände des Bewegungsapparates mit vereinzelten Zuckungen der Muskeln. Ausserdem aber trat, was bei der Raschheit der Wirkung in den Harnack'schen Versuchen nicht zur Beobachtung kommen konnte, constant Durchfall ein, wenn die Thiere nicht rascher, als nach etwa 12 Stunden zu Grunde gingen. Ferner war die Fresslust herabgemindert oder es bestand völlige Nahrungs-Abstinenz. Unter Zunahme der Lähmungen tritt der Tod ein, nachdem die Respiration oberflächlich und die Herzaction träge und schwach geworden sind.

Da die Erscheinungen im Detail bei allen Frosch-, sowie bei allen Kaninchenversuchen völlig unter einander übereinstimmten, so seien nur je einige wenige in extenso wiedergegeben, die übrigen nur andeutungsweise erwähnt.

I. Versuchsreihe: Frösche.

1. Versuch. Grosse Rana temporaria.

1. Tag. 9 h. 25 m. Injection von 1/2 ccm der Lösung (= 0,0025 CuO) in den Bauchlymphsack. Mehrfache, tagsüber vorgenommene Beobachtungen ergeben normale Befunde. Erst um

6 h. Abends sind die Bewegungen etwas träge.

8 h. Abends. Der gleiche Befund.

2. Tag. Früh. Die intendirten Bewegungen werden schwach und ungeschickt ausgeführt. Die Muskeln reagiren noch bei Rollenabstand 25 eines Zink-Kohle-Elementes.

Abends. Das Thier liegt platt am Bauche und bleibt, auf den Rücken gelegt, liegen. Die Muskelerregbarkeit ist auf Rollenabstand 18 gesunken.

3. Tag. Früh. Die Muskeln sind fast unerregbar.
2 h. Das Thier wird todt gefunden. Das Herz steht in Mittelstellung still.

2. Versuch. Grosse R. temp.

10 h. 15 m. Injection von 1 ccm (= 0,005 CuO).
2 h. Parese.
4 h. Paralyse.
7 h. Tod.

3. Versuch. Kleine R. escul.

1 h. 20 m. Injection von 1 ccm (= 0,005 CuO).
4 h. Beginn der Lähmung.
8 h. Todt.

4. Versuch. Mittelgrosse R. temp.

1 h. Injection von 2 ccm (= 0,01 CuO).
4 h. Beginn der Wirkung.
5 h. 30 m. Vollständige Lähmung.

5. Versuch. Mittelgrosse R. temp.

1. Tag. 10 h. Vorm. Injection von 0,4 ccm (= 0,002 CuO).
6 h. Nachm. Das Thier kann nicht mehr springen.

2. Tag. Früh. Die Parese hat Fortschritte gemacht.
Abends. Völlige Unbeweglichkeit.

3. Tag. Früh. Todt aufgefunden.

6. Versuch. Sehr grosse R. temp.

9 h. 45 m. Injection von 0,4 ccm (= 0,002 CuO). Keine Wirkung.

7. Versuch. Sehr kleine R. temp.

3 h. 30 m. Injection von 0,3 ccm (= 0,0015 CuO). Keine Wirkung.

II. Versuchsreihe: Kaninchen.

1. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

1. Tag. 3 h. 45 m. Subcutaninjection von 10 ccm (= 0,05 CuO).
9 h. Abends. Keine Veränderung wahrnehmbar.

2. Tag. Früh. Verminderte Fresslust, Diarrhoe.
Mittag. Die Bewegungen sind unsicher.
Abends. Das Thier bewegt sich nur mühsam vorwärts.

3. Tag. Früh. Es liegt regungslos auf dem Bauche. Völlige Nahrungsenthaltung. Starker Durchfall.
Abends. Einzelne Muskelzuckungen. Respiration oberflächlich. Puls verlangsamt.
4. Tag. Früh. Das Thier wird todt aufgefunden. Die Section ergiebt die Zeichen eines acuten Darmkatarrhs.

2. Versuch. Kaninchen von 1,9 kg Körpergewicht.

5 h. 10 m. Subcutaninjection von 8 ccm (= 0,04 CuO). Das Thier lässt während 3 Tagen das Futter unberührt und hat mässigen Durchfall. Es nimmt im Laufe dieser Zeit 140 g an Gewicht ab. Lähmungserscheinungen sind nicht zu constatiren. Am 4. Tage kehrt die Fresslust zurück. Der Durchfall lässt nach und das Thier bleibt fortan normal.

3. Versuch. Kaninchen von 1,85 kg Körpergewicht.

5 h. 20 m. Subcutaninjection von 5 ccm (= 0,025 CuO). Es macht sich keine Wirkung bemerkbar.

4. Versuch. Kaninchen von 1,7 kg Körpergewicht.

3 h. 50 m. Intravenöse Injection von 1 ccm (= 0,005 CuO). Es treten keine abnormen Erscheinungen auf.

5. Versuch. Kaninchen von 1,6 kg Körpergewicht.

2 h. 40 m. Intravenöse Injection von 2 ccm (= 0,01 CuO).
5 h. Eintritt des Lähmungszustandes.
7 h. Tod.

6. Versuch. Kaninchen von 2,3 kg Körpergewicht.

1. Tag. 10 h. 15 m. Intravenöse Injection von 2 ccm (= 0,01 CuO).
12 h. Normal.
3 h. Leichte Lähmung.
9 h. Abends. Stärkere Lähmung.

2. Tag. Früh. Todt aufgefunden. Zeichen von Durchfall im Käfig.

Einige mit der durch Reduction mittelst kleiner Zuckermengen dargestellten Oxydul- oder Cuproverbindung an Fröschen und Kaninchen angestellte Versuche führten zu vollkommen gleichen Ergebnissen. Ihre Anführung kann daher unterbleiben. — Das Kupfer wirkt daher in Form dieser Verbindungen in der gleichen Weise als Oxyd und Oxydul.

Durch die Methode der Einverleibung der Cuprialbuminsäure per os beim Kaninchen konnte kaum erhofft werden, feinere Unterschiede gegen die Wirkung der übrigen Kupfersalze aufzufinden, um so weniger, als bei der beträchtlichen Divergenz in den Angaben der Autoren über Kupferverfütterungen kein brauchbarer Maassstab zum Vergleiche heranzuziehen war. So konnten, um nur zwei Extreme anzuführen, Burcy und Ducom[1]) Hunden bis 4 g CuO als Pulver täglich längere Zeit hindurch ohne schädliche Folgen der Nahrung beimischen, während Tschirch[2]) an Kaninchen bereits Diarrhöen und

1) Arch. de phys. et path. 40, Virchow's Jahresber. 1879.
2) Das Kupfer. Stuttgart, Enke 1893.

Abmagerung beobachtete, bei täglicher Verabreichung von Kupferoxyd oder weinsaurem Kupferoxydnatrium in Dosen, die 6 mg eben überschreiten. — Zur Orientirung über die Wirkung der Kupferalbuminsäure wurden einem Kaninchen 50 ccm der Lösung (0,25 g CuO) mittelst der Schlundsonde in den Magen gebracht. Diese Dosis führte innerhalb 24 Stunden unter Durchfall zum Tode. Weitere Fütterungsversuche ergaben, dass Mengen von 20—30 ccm täglich, entsprechend 0,1—0,15 CuO, Wochen hindurch ohne Schädigung vertragen werden, wie die beiden folgenden Beispiele zeigen.

7. Versuch. Kaninchen von 1,75 kg Körpergewicht. Cuprialbuminsäure in den Magen.

25. Januar bis 2. Februar täglich 25 ccm der Lösung, entsprechend 0,1375 g CuO.

3. Februar kein Kupfer gegeben.

4.—11. Februar täglich 25 ccm, einer anderen Lösung, entsprechend 0,15 g CuO.

12. Februar. Kein Kupfer gegeben.

13.—26. Februar täglich 25 ccm, entsprechend 0,15 CuO. Im Ganzen 4,5375 CuO verfüttert. Keine Lähmungen oder andere Störungen. Körpergewicht unverändert.

27. Februar. Das Thier wird getödtet; in der Leber werden 0,016 g CuO gefunden.

8. Versuch. Kaninchen von 1,79 kg Körpergewicht. Cuprialbuminsäure in den Magen.

Das Thier erhält vom 1. Februar bis zum 9. März, mit Ausnahme von 3 Sonntagen, täglich erst 15 Tage lang 30 ccm Lösung, entsprechend 0,144 g CuO und dann 13 Tage lang täglich 25 ccm, entsprechend 0,13 g CuO, im Ganzen während des Versuches 4,486 g CuO. Es zeigen sich keinerlei abnorme Erscheinungen; das Körpergewicht schwankt zwischen 1,75 und 1,81 kg. Am 9. März wird das Thier getödtet. Die Section ergiebt keine pathologischen Veränderungen; Darmgefässe nicht injicirt. In der Leber 0,012 g CuO gefunden.

Nur ein Thier ging wohl zufällig, am 7. Tage des Versuches, ohne krank gewesen zu sein, zu Grunde. Die Section desselben bot ebenfalls nichts Pathologisches dar, insbesondere keinen Darmkatarrh.

Am deutlichsten mussten die Unterschiede in der Wirksamkeit der Cupri- und Cuproalbuminsäure einerseits, und der gewöhnlichen Kupfersalze andererseits bei Versuchen am Froschherzen mittelst des Williams'schen Apparates hervortreten. Für diese Versuche stellte ich mir Lösungen von Kupfersulfat und von neutralem weinsauren Kupferoxydnatrium von demselben Kupfergehalt wie die der Cuprialbuminsäure her; jeder Cubikcentimeter enthielt 0,005 g CuO. Als

Ernährungsflüssigkeit für das Froschherz diente die **Albanese**'sche isotonische und isoviscose Kochsalz-Gummilösung[1]), von welcher zu jeder Durchleitung eine Menge von 50 ccm verwendet wurde.

1. Versuch.

Zeit	Puls-frequenz in 30 Sec.	Puls-volumen	Bemerkungen
6 h — m	9	4,2	
13 m	10	4,3	
14 m	—	—	0,5 ccm Cuprialbuminsäure (= 0,0025 CuO) auf 50 ccm der Ernährungsflüssigkeit.
17 m	10	3,8	
20 m	nicht zählbar	0,6—3,0	Peristaltik.
22 m	20	0,6	
24 m	19	0,5	
30 m	22	0,4	
35 m	8	0,2	Stillstand der Vorhöfe in Diastole, des Ventrikels in Systole.
36 m	0	0	
			Die Einleitung frischer Gummilösung bleibt ohne Erfolg.
41 m	0	0	

2. Versuch.

Zeit	Puls-frequenz in 30 Sec.	Puls-volumen	Bemerkungen
7 h — m	10	5,2	
9 m	9	5,4	
10 m	—	—	0,5 ccm weinsaurer Kupferoxydnatrium-Lösung. (= 0,0025 CuO).
13 m	9	5,1	Leichte Unregelmässigkeit.
14 m	16	2,4	
16 m	16	1,5	
17 m	10	0,3	
18 m	0	0	Systolischer Stillstand. Die Vorhöfe arbeiten noch.

Wie aus diesen beiden Versuchen hervorgeht, führt das Kupfer zur Herabminderung des Pulsvolumens mit anfänglicher Steigerung der Frequenz. Dann sinkt aber auch die Schlagzahl und es kommt zu systolischem Herzstillstand. Der Herzmuskel ist endgültig gelähmt, er wird durch frische Ernährungsflüssigkeit nicht wieder zu neuer Thätigkeit angefacht. Schon hier ist eine zeitliche Differenz zwischen Cuprialbuminsäure und dem Doppelsalz zu constatiren. Sowohl die ersten Zeichen der beginnenden Schädigung des Herzmus-

1) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. 1893.

kels, als auch der Herzstillstand treten nach Anwendung des Doppelsalzes früher ein.

Die weiteren Beobachtungen hatten zum Hauptziele, eine Concentration zu finden, bei der die beiden anderen Kupfersalze noch toxisch wirkten, die Albuminsäureverbindung aber sich als indifferent erwiese. Zur Ermittlung der Pulshöhe wurde der Williams'sche Apparat mit dem Kymographion verbunden, und es ergab sich das Folgende:

3. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
12 h 35 m	9	15	15	
48 m	9	15	15	
49 m	—	—	—	0,1 ccm Cuprialbuminsäure (= 0,0005 CuO).
1 h 1 m	9	15	15	
12 m	15	10	14	
28 m	12	6	12	
30 m	0	0	0	Stillstand in Systole.

4. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
5 h 8 m	9	36	8	
20 m	9	36	8	
21 m	—	—	—	0,1 ccm Lösung des weinsauren Doppelsalzes (= 0,0005 CuO).
24 m	12	34	8	
30 m	12	25	6	
32 m	24	12	10	
34 m	22,5	6	8	
36 m	0	0	0	Stillstand in Mittelstellung.

5. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
12 h 40 m	12	17	14	
50 m	11	17	14	
52 m	—	—	—	0,1 ccm $CuSO_4$-Lösung (= 0,0005 CuO).
55 m	12	16	14	
58 m	12	13	10	
1 h — m	12	3	8	
1 m	0	0	0	Stillstand in Mittelstellung. Frische Gummilösung.
6 m	0	0	0	

Die Pulshöhe wird in diesen drei letzten Versuchen, wie in den ersten beiden das Pulsvolumen, immer kleiner, bis schliesslich der dauernd geschädigte Ventrikel in Systole oder in Mittelstellung stillsteht. Der Beginn der deletären Wirkung zeigt sich beim Doppelsalz und beim Kupfersulfat nach 3, bei der Kupferalbuminsäure nach 23 Minuten, das Herz hört in den beiden ersten Fällen im Verlaufe der ersten Viertelstunde, im letzteren Falle nach 41 Minuten zu schlagen auf.

6. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
3 h 31 m	9	25	8	
46 m	9	24	8	
47 m	—	—	—	0,05 ccm Cuprialbuminsäure-Lösung (= 0,00025 CuO).
51 m	9	28	8	
4 h 3 m	7,5	29	8	
20 m	12	25	8	
30 m	10,5	25	8	

Der Versuch wird abgebrochen.

3) 43 Min. 2) 5 Min. 1) Normal.

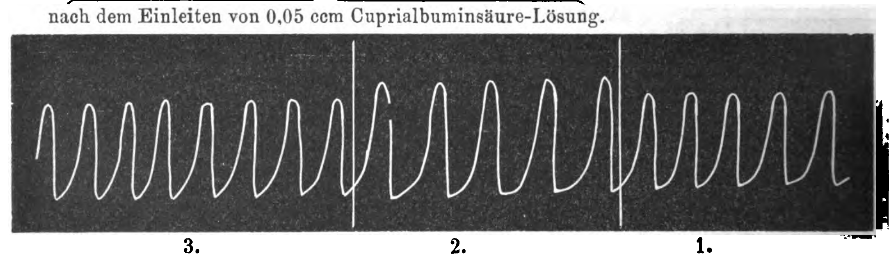


Fig. 1 zu Versuch 6.

7. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
6 h — m	10,5	29	7	
10 m	10,5	30	7	
11 m	—	—	—	0,05 ccm weinsaures Doppelsalz (= 0,00025 CuO).
16 m	9	28	6	
19 m	10,5	23	6	
26 m	12	15	6	
27 m	0	0	0	Systolischer Stillstand.

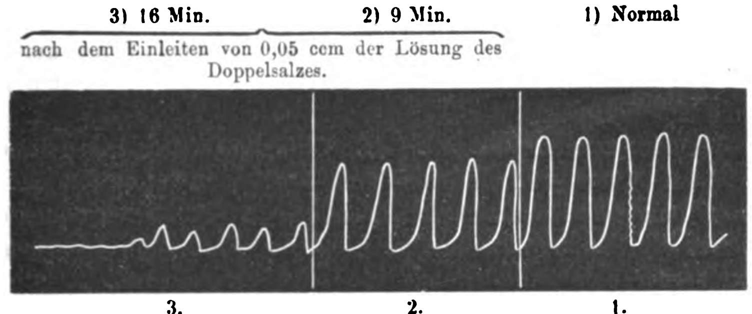


Fig. 2 zu Versuch 7.

8. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
3 h 32 m	15	21	8	
51 m	15	21	8	
52 m	—	—	—	0,05 ccm $CuSO_4$ (= 0,00025 CuO).
55 m	15	20	8	
4 h — m	12	16	6	
5 m	12	14	6	
8 m	9	9	6	
10 m	10,5	3	6	
11 m	0	0	0	Stillstand in Mittelstellung.

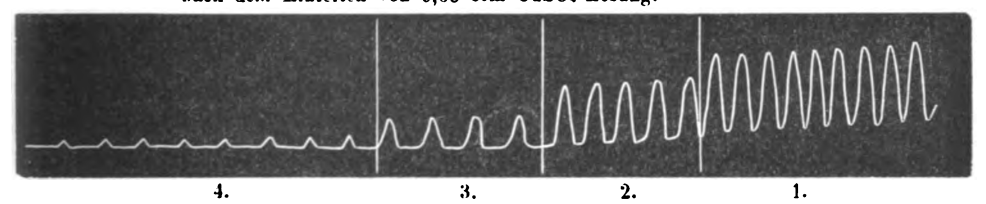


Fig. 3 zu Versuch 8.

Das weinsaure Doppelsalz sowie Kupfersulfat bringen, wie aus vorstehenden Versuchsdaten und Curven erhellt, noch in einer Concentration von $^1/_4$ mg CuO auf 50 ccm Ernährungsflüssigkeit Herzstillstand innerhalb einiger Minuten hervor, die Kupferalbuminsäure aber setzt in dieser Concentration die Pulshöhe nicht nur nicht herab, sondern beide Herzphasen werden ausgiebiger. Um diese Anregung der Herzaction zu erhärten, wurden einige weitere Versuche mit Lösungen von gleicher Stärke angestellt; sie lieferten ganz übereinstimmende Resultate. Zwei derselben seien noch in Kürze hier angeführt.

Bei dem einen findet sich 8 Minuten nach dem Einleiten der Kupfer-

albuminsäure eine Zunahme der Pulshöhe von 30 auf 34 mm, nach weiteren 10 Minuten ist der Puls auf der ursprünglichen Höhe, um dann erst allmählich abzunehmen. Herzstillstand erfolgt 44 Minuten nach Beginn des Einleitens.

Bei dem zweiten Versuche steigt die Pulshöhe nach 6 Minuten von 22 auf 24 mm, und hält sich durch 30 Minuten auf diesem Niveau. Hierauf langsame Abnahme der Pulshöhe. Erst 57 Minuten nach dem Einleiten der Kupferalbuminsäure steht das Herz still, trotzdem es schon vorher eine halbe Stunde in Gang gewesen war.

Weitere Untersuchungen müssen entscheiden, ob diese Erregung des Herzmuskels von der unveränderten Cuprialbuminsäure abhängt, oder auf Rechnung des Albumincomponenten zu setzen ist. Die Lähmung wird wahrscheinlich durch abgespaltenes Kupferoxyd bedingt; dafür spricht nicht nur die Uebereinstimmung der Wirkungen mit denen der gewöhnlichen Kupfersalze, sondern auch das langsame Eintreten der Vergiftungserscheinungen an Säugethieren sowohl wie am Froschherzen.

XXVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

114. Ueber das Verhalten des Coffeïns und des Theobromins im Organismus.

Von

Dr. **Manfredi Albanese,**
Assistent des Instituts.

Ueber das Schicksal des Coffeïns im Organismus ist bisher noch nichts Sicheres bekannt. Ein Theil der Forscher, welche sich mit der Elimination des Coffeïns beschäftigt haben, war der Ansicht, dass dasselbe unverändert in den Harn übergeht.

Lehmann[1]) ist der Erste, welcher erwähnt, dass weder das Coffeïn, noch das Theobromin im Harn wieder gefunden werden können, er findet die Menge des Harnstoffes vergrössert; er giebt jedoch weder die Art der zu den Versuchen benutzten Thiere noch die von ihm zum Nachweis des Coffeïns angewandte Methode an.

Strauch[2]) konnte im Harn der von ihm mit Coffeïn behandelten Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen die Gegenwart des Alkaloides feststellen, indem er die Fällung durch Phosphorwolframsäure und die Murexidreaction anwandte. Ich will mich nicht bei den Untersuchungen von Schwenger[3]) aufhalten, welcher nach der Einnahme von Kaffee im Harn Coffeïn gefunden haben will, denn die Reaction, der er sich bediente, um das Coffeïn zu erkennen, ist eine ganz unsichere (Fällung durch eine Lösung von Jod-Jodkalium). Dragendorff[4]) fand keine Spur von Coffeïn im Harn von Menschen, welche Kaffee zu trinken pflegten. Hammersten[5]) erhielt dasselbe

1) Lehrbuch der physiologischen Chemie 1850. Bd. II. S. 367.
2) Viertelbj. f. Pharm. 1867. Bd. XVI.
3) Der Nachweis des Chinin im Harn. Inaug.-Diss. Bonn 1868.
4) Beiträge zur gerichtlichen Chemie. 1871. S. 108.
5) N. Jahrb. f. Pharm. Bd. XXXV. 1871.

negative Resultat nach der Eingabe von Thee oder 0,06 g reinen Coffeïns.

In neuerer Zeit hat Schutzkwer[1]) das Coffeïn qualitativ im Harn eines Hundes nachgewiesen, welcher 4 g erhalten hatte. Im Harn eines Kaninchens, welchem mittelst subcutaner Einspritzung 0,2 g beigebracht worden waren, fand derselbe 6 Proc., und im Koth eines anderen Kaninchens, welchem auf ebendemselben Wege 0,2 g eingespritzt waren, wies er das Coffeïn qualitativ in sehr geringer Menge nach. Andere Untersuchungen, welche an Hunden vorgenommen wurden, in der Absicht, nach Umwandlungsproducten des Coffeïns zu suchen, lieferten negative Resultate. Aus seinen Versuchen schliesst Schutzkwer, dass alles eingenommene Coffeïn unverändert in den Harn übergeht. Die angewandte Reaction, um das Coffeïn zu identificiren, bestand immer in Eindampfen mit Chlorwasser.

Schneider[2]) im Gegentheil findet durch Versuche, welche er an Menschen und Katzen vornahm, dass das Coffeïn, in therapeutischen Gaben gereicht, im Harn nicht nachzuweisen ist, dass erst nach der Einnahme von 0,5 g eine geringe Menge unverändert in denselben übergeht, und dass man es mittelst der Dragendorff'schen Methode leicht erkennen kann. Aus seinen Untersuchungen zieht er den Schluss, dass das Coffeïn zum grössten Theil im Organismus zersetzt wird.

Maly und Andreasch[3]), welche in einer rein chemischen Abhandlung über das Coffeïn auch einige Seiten dem Verhalten dieses Körpers im Organismus widmen, sind ganz anderer Ansicht. Im Harn eines Hundes, welchem 0,1 g Coffeïn eingegeben war, fanden sie mittelst Chloroformextraction 0,066 g, was 66 Proc. ausmacht. Sie fügen noch hinzu, dass in Wirklichkeit die Quantität des Alkaloides, welche in den Harn übergeht, noch beträchtlicher sei, als die gefundene Menge. Nachdem sie in demselben mit negativen Resultate nach Zersetzungsproducten des Coffeïns gesucht hatten, wie: Methylamin, Dimethylparabansäure und Dimethylalloxansäure, gelangten sie zu der Ansicht, dass es sehr unwahrscheinlich sei, dass eine Zersetzung des Coffeïns im Organismus stattfindet, und dass dasselbe als solches zum grössten Theil und vielleicht total ausgeschieden wird.

---

1) Das Coffeïn und sein Verhalten im Thierkörper. Inaug.-Diss. Königsberg 1882.

2) Ueber das Schicksal des Coffeïns und Theobromins im Thierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1884.

3) Monatsh. f. Chemie. Bd. IV. S. 383.

Man sieht also, dass die bisher unternommenen Untersuchungen nicht viel Licht in die Frage bringen.

Es ist sehr merkwürdig, wie die Autoren der beiden eingehendsten Arbeiten, welche wir besitzen, Schneider und Schutzkwer, mit derselben Methode und mit Resultaten, die nicht viel von einander abweichen, zu solch verschiedenen Ansichten gekommen sind. Schutzkwer nimmt nämlich an, dass das Coffeïn unverändert in den Harn übergeht, indem er sich nur auf die Thatsache stützt, dass es ihm nicht gelang, Zersetzungsproducte desselben darin nachzuweisen. Schneider behauptet dagegen viel zutreffender, dass das Coffeïn im Organismus zersetzt wird, nachdem er die Beobachtung gemacht hatte, dass die von ihm im Harn gefundene Menge dieser Substanz im Verhältniss zu den eingegebenen Quantitäten sehr gering ist.

Diese Sachlage hat mich dazu bewogen, neue Untersuchungen anzustellen, deren Resultate ich im Folgenden mittheilen will.

I. Untersuchungen über Coffeïn.

1. Experimente an Hunden.

Es war vor Allem nothwendig festzustellen, ob das Coffeïn in den Harn übergeht. In dieser Absicht wählte ich den Hund zu meinen Experimenten, weil dieses Thier ziemlich beträchtliche Quantitäten dieser Verbindung vertragen kann. Die negativen Resultate der zahlreichen Versuche, welche mit kleinen Mengen Harn nach Eingabe geringer Gaben Coffeïn angestellt waren, bewogen mich dazu, die Versuche mit grösseren Mengen zu wiederholen, da ich glaubte, das Resultat werde unter diesen Umständen klarer und schlagender ausfallen.

Ich will hierbei alle anderen Versuche bei Seite lassen und nur einen anführen, bei welchem die eingegebene Quantität eine sehr beträchtliche war.

I. Ein 12 kg schwerer Hund, der ausschliesslich mit Fleisch ernährt wird, erhält Coffeïn in kleinen Dosen als Pulver mit dem Fleische vermengt. Die Fütterung dauerte vom 27. Januar bis zum 24. Februar, während welcher Zeit dem Hunde 42,5 g eingegeben wurden. Während der ganzen Dauer des Versuchs war die Menge des Harns geringer wie gewöhnlich.

Der Harn wird in Gegenwart von Ammoniak mit basischem Bleiacetat gefällt, das Filtrat mittelst Schwefelsäure vom überschüssigen Blei befreit und, nachdem es neutralisirt war, auf dem Wasserbade



zur Syrupconsistenz eingedampft. Der Rückstand wird in kochendem Alkohol aufgelöst, zur Trockne eingedampft und dieser Rückstand, nachdem er in einer kleinen Quantität Wasser aufgelöst war, mittelst Phosphorwolframsäure in Gegenwart von Schwefelsäure gefällt. Man zersetzt den gut gewaschenen Niederschlag mit Barythydrat, entfernt das Baryum aus dem Filtrat, indem man einen Strom von Kohlensäure durchleitet, filtrirt wieder, neutralisirt das Filtrat mit Schwefelsäure, was auch dazu dient, die letzten Spuren von Baryum zu entfernen, und, wenn dies nothwendig erscheint, filtrirt man von Neuem. Man dampft das Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockne ein und extrahirt den Rückstand mehrmals mit kochendem Chloroform. Dieses wird verdampft, der Rückstand in warmem Wasser aufgelöst. Man entfärbt mittelst Thierkohle, concentrirt und lässt krystallisiren.

Auf diese Weise erhielt ich eine Menge kleiner, nadelförmiger Krystalle, welche zusammen 0,5 g wogen. Die weitere Untersuchung dieses Präparates, welches für Coffeïn angesehen werden könnte, scheint diese Annahme auszuschliessen. Die Substanz ist wenig löslich in kaltem Wasser, ziemlich löslich in warmem Wasser und wenig löslich in Chloroform. Die wässrige Lösung reagirt neutral.

Auf freiem Feuer mit Salzsäure und einer geringen Menge von chlorsaurem Kalium eingedampft, hinterliess dieselbe einen feuerrothen Rückstand, dessen Farbe in einer Atmosphäre von Ammoniak an Intensität zunahm und bei Zusatz eines Tropfens Natronlauge ins Violette überging. Mit Salpetersäure eingedampft, gab die Substanz einen blassgelben Rückstand, welcher weder in einer Atmosphäre von Ammoniak noch bei Zusatz von Alkali sich veränderte. Neutrales Kupferacetat gab beim Erwärmen einen blauen Niederschlag, salpetersaures Silber erzeugte einen gallertartigen weissen Niederschlag, welcher in Ammoniak löslich ist und beim Ansäuren wieder gefällt wird. Man sieht also, dass, obwohl das krystallinische Aussehen und die Darstellungsmethode auf Coffeïn schliessen liessen, es sich doch nicht um dieses handeln konnte. Das Coffeïn giebt nämlich, in Gegenwart von Salpetersäure eingedampft, einen rothgefärbten Rückstand, welcher in einer Atmosphäre von Ammoniak purpurroth wird und bei Zusatz von Natronlauge ins Violette übergeht. Eine Coffeïnlösung giebt beim Erwärmen mit neutralem Kupferacetat nur eine leichte Trübung, in ammoniakalischer Lösung mit salpetersaurem Silber keinen Niederschlag und ist in Chloroform sehr leicht löslich.

Aus allem Vorhergehenden muss man also schliessen, dass das Coffeïn, selbst wenn es Hunden in grossen Quantitäten durch den Mund eingegeben wird, im Organismus eine Zersetzung erfährt und

sich demnach mittelst der angewandten Methode im Harn nicht nachweisen lässt. Wir werden später sehen, dass durch directe Extraction des Harn mit Chloroform, nach vorheriger Ausfällung desselben mit Kupferacetat, Spuren von Coffeïn erhalten werden. Diese Mengen sind aber so gering, dass sie den Schluss, dass diese Substanz im Organismus des Hundes zersetzt wird, gar nicht beeinträchtigen.

Was die Resorption des Coffeïns anbelangt, so habe ich es für angemessen gehalten, die Excremente zu untersuchen, obwohl die von Schneider ausgeführten Versuche erweisen, dass die Substanz in die Faeces nicht übergeht.

Die nach dem Einnehmen von mehr als 3 g Coffeïn gesammelten Excremente werden zu einem feinen Brei angerührt und mehrere Male mit kochendem Alkohol extrahirt. Der Rückstand des alkoholischen Extractes giebt, in warmem Wasser aufgelöst und filtrirt, keine Murexidreaction. Man sieht also, dass das per os gegebene Coffeïn total resorbirt wird.

Schutzkwer (l. c.) hatte sich schon damit beschäftigt, im Harn Zersetzungsproducte des Coffeïns nachzuweisen, aber mit negativem Resultate. Er fand namentlich kein Methylamin, sondern eine grössere Menge Harnsäure, was sich durch die grössere Concentration des Harns erklärt, da derselbe nach der Einnahme von Coffeïn in geringerer Quantität gelassen wird. Auch die Menge des Xanthins fand er nicht vermehrt. Es ist zu bedauern, dass Schutzkwer die Methoden nicht erwähnt, mittelst welcher er zu diesen negativen Resultaten gelangte. Er führt dann weiter an, dass die Menge des Kreatinins nicht vergrössert ist. Was dieses letztere anbetrifft, so stimmen meine Untersuchungen mit denen von Schutzkwer überein.

Ich bestimmte das Kreatinin in dem oben erwähnten Phosphorwolframniederschlage, indem ich die frei gemachten Basen nach der Chloroformextraction nochmals mit kochendem Alkohol extrahirte. Die alkoholischen Lösungen wurden mit alkoholischem Zinkchlorid versetzt und zur Abscheidung von Kreatininchlorzink stehen gelassen. Ich erhielt 50,74 g des letzteren, entsprechend 31,5 g Kreatinin, was 1,08 g im Tage ausmacht. Bei einem Hunde von 12 kg darf man diese Quantität als normal ansehen.

Man kann also annehmen, dass die ganze Menge des in den Magen gebrachten Coffeïns in demselben resorbirt und im Organismus umgewandelt oder zersetzt wird. Diese Thatsache, welche an sich selbst nicht ohne Interesse ist, bestätigt die Ansicht verschiedener früherer Experimentatoren und forderte vor allen zur Entscheidung

der Frage auf, ob es sich um eine vollständige Zersetzung oder um eine Umwandlung des Coffeïns in andere Producte handle.

Als ich den Coffeïnharn verschiedenen Behandlungsweisen unterwarf, beobachtete ich eine Erscheinung, welche auf die Gegenwart von Xanthinderivaten in demselben hinwies.

Nimmt man eine geringe Menge Harn und verdampft denselben in Gegenwart von Salzsäure und einer Spur von chlorsaurem Kalium, so beobachtet man im Rückstand, mitten in der braunen Farbe, eine sehr schöne rothe Farbe, welche in einer Ammoniakatmosphäre purpurn wird und bei Zusatz eines Tropfens Kalilauge ins Violette übergeht. Diese Reaction entsteht nicht, wenn man den Harn mit Bleiessig und Ammoniak ausfällt und das Filtrat in derselben Weise eindampft.

Zur Isolirung dieses Xanthinderivats wurde in folgender Weise verfahren.

II. Ein 11 kg wiegender Hund, welcher ausschliesslich mit Fleisch ernährt wird, erhält vom 5. bis zum 10. Juni 7 g Coffeïn mit der Nahrung vermengt. Der bis zum 11. Juni gesammelte Harn (2,5 Liter) wird erwärmt und mit Barythydrat versetzt. Das Filtrat wird mit basischem Bleiacetat unter Zusatz von Ammoniak gefällt, der gut ausgewaschene Niederschlag in Wasser vertheilt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Der entstandene Schwefelbleiniederschlag wurde heiss abfiltrirt und gut ausgewaschen, das Filtrat auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Trübung eingeengt. Der nach dem Erkalten reichlich ausgeschiedene Niederschlag wurde mit Alkohol und kaltem Wasser gut ausgewaschen und aus heissem Wasser nach Entfärbung mit Thierkohle zwei Mal umkrystallisirt. Ich erhielt so 0,374 g einer rein weissen Substanz, welche folgende Eigenschaften zeigte: In kaltem Wasser und noch mehr in kaltem Alkohol und Aether schwer resp. unlöslich, lässt sie sich leicht in heissem Wasser lösen, woraus sie sich in kleinen, nadelförmigen, glänzenden Krystallen beim Erkalten ausscheidet, die beim Erhitzen auf dem Platinblech unter Entwicklung von Blausäure sich vollständig verflüchtigen. In Ammoniak und Alkalien leicht löslich, wird sie aus ihren Lösungen durch CO_2 wieder ausgeschieden; während sie in essigsaurem Blei leicht löslich ist, erzeugt Bleiessig, besonders bei Gegenwart auch nur einer Spur NH_3, einen starken Niederschlag; auch Quecksilbernitrat und -chlorür erzeugen in der Lösung des Körpers eine Fällung; ebenso Silbernitrat. Der hierbei entstehende weisse, gallertige Niederschlag ist in NH_3 leicht löslich. Auch Kupferacetat giebt beim Erhitzen einen starken, schmutzigweissen Niederschlag. Von den Salzen dieses Körpers will ich nur das Chlorhydrat erwähnen, das aus langen Nadeln besteht

und durch Wasser zersetzt wird. Verdampft man die Substanz über freiem Feuer unter Zusatz von Chlorwasser oder Brom, oder besser noch von Salzsäure und einer Spur chlorsauren Kaliums, so hinterbleibt ein rother Rückstand, dessen Farbe auf Zusatz von Kalilauge ins Violette umschlägt. Beim Verdampfen mit Salpetersäure hinterbleibt jedoch nur ein strohgelber Rückstand, dessen Farbe in einer NH_3-Atmosphäre nur intensiver wird und der sich leicht in Kalilauge auflöst.

Die vorstehend genannten Eigenschaften des Körpers ergeben unzweifelhaft seine Zugehörigkeit zur Xanthingruppe; um ihn jedoch auch chemisch identificiren zu können, musste ich mir eine grössere Quantität verschaffen, wozu ich seine Eigenschaft, durch Kupferacetat gefällt zu werden, benutzte.

III. Zwei grosse Hunde erhielten in einem Zeitraum von 50 Tagen bei ausschliesslicher Pferdefleischnahrung mit dem Futter vermischt im Ganzen 200 g Coffeïn. Ihr gesammter Harn — etwa 35 Liter — wurde mit Kalkmilch behandelt, filtrirt, mit Essigsäure schwach angesäuert und in der Wärme mit Kupferacetat gefällt. Der entstandene reichliche Niederschlag wurde gut ausgewaschen und mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das entstandene Schwefelkupfer abfiltrirt und so lange mit heissem Wasser extrahirt, bis eine Probe des Filtrats mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium die charakteristische Reaction nicht mehr gab. Die gesammelten Filtrate wurden auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Trübung eingedampft. Nach dem Erkalten schied sich eine schmutziggraue Substanz ab, die durch Entfärben mit Thierkohle und wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Wasser in einer Quantität von circa 20 g in rein weissen Nädelchen erhalten wurde.

Zur Analyse wurde die Substanz wiederholt umkrystallisirt, entweder direct aus Wasser (Nr. 1—3) oder erst aus Alkohol und dann aus Wasser (Nr. 4 und 5), oder aus Wasser nach vorherigem Auflösen in Ammoniak und Ausfällen mit Essigsäure (Nr. 6—8). Auch die von einem anderen Hunde ausgeschiedene und mit der Kupfermethode gewonnene Substanz wurde zur Analyse (Nr. 9) herangezogen. Die erhaltenen Präparate waren über Schwefelsäure im Vacuum bis zum constanten Gewicht getrocknet und vor der Analyse noch 2 Stunden im luftleeren Raume über Schwefelsäure bei 100° erhalten. Die Verbrennung geschah mit Bleichromat, die N-Bestimmung nach Kjeldahl.

1. 0,26 g Substanz gaben 0,414 g CO_2 und 0,0932 g H_2O, d. h. 43,41 Proc. C und 3,97 Proc. H.

2. 0,2031 g Substanz gaben 0,323 g CO_2 und 0,0727 g H_2O, d. h. 43,36 Proc. C und 4,28 Proc. H.

3. 0,1705 g Substanz gaben 32,67 Proc. N.

4. 0,2747 g Substanz gaben 0,4386 g CO_2 und 0,1094 g H_2O, d. h. 43,53 Proc. C und 4,18 Proc. H.

5. 0,2030 g Substanz gaben 32,94 Proc. N.

6. 0,1993 g Substanz gaben 0,3169 g CO_2 und 0,0768 g H_2O, d. h. 43,24 Proc. C und 4,26 Proc. H.

7. 0,1902 g Substanz gaben 0,3037 g CO_2 und 0,0690 g H_2O, d. h. 43,53 Proc. C und 4,02 Proc. H.

8. 0,1688 g Substanz gaben 32,73 Proc. N.

9. 0,2185 g Substanz gaben 0,3431 g CO_2 und 0,0745 g H_2O, d. h. 42,82 Proc. C und 3,78 Proc. H.

Aus diesen Analysen ergiebt sich mit absoluter Sicherheit, dass der isolirte Körper Monomethylxanthin, $C_6H_6N_4O_2$, ist. Während sich für diesen Körper als procentische Zahlen die Werthe berechnen:

Die Formel $C_6H_6N_4O_2$ verlangt:	gefunden wurden im Mittel:
C 43,37	C 43,31
H 3,61	H 4,08
N 33,71	N 32,78.

Wahrscheinlich ist unser Körper identisch mit dem von Salomon[1]) aus normalem Harn dargestellten, sogenannten Heteroxanthin.

Auffallend ist es, dass ich bei meinen Analysen für Wasserstoff stets einen so hohen Werth gefunden habe; es sei mir daher gestattet, hervorzuheben, dass nicht nur Salomon bei der Analyse seines Körpers, sondern auch die besten Untersucher des Xanthins (Liebig und Wöhler[2]), Strecker[3]), Scherer[4])) bei diesem zu hohe Werthe für Wasserstoff erhielten, wie es auch in ähnlicher Weise, wenn auch nicht in so hohem Grade bei den beiden anderen Körpern dieser Gruppe, dem Coffeïn und Theobromin, hervortritt.

Um ein eventuelles Auftreten von Coffeïn neben Methylxanthin im Hundeharn zu constatiren, gab ich einem kleinen Hunde im Verlauf von 5 Tagen 3 g Coffeïn, eine Dosis, die an dem Thiere beträchtliche Vergiftungserscheinungen hervorrief. Ich modificirte die Dragendorff'sche Methode des Coffeïnnachweises in der Art, dass ich die Ausschüttelung mit Chloroform erst nach der Ausfällung des Methylxanthins mit Kupferacetat vornahm. Ich erhielt so ein Extract, das mit Wasser und Natronlauge gewaschen, beim Verdunsten

1) Berliner Berichte. Bd. XVIII. S. 3409.
2) Liebig's Annalen. Bd. XXV. S. 341.
3) Ebenda. Bd. CVIII. S. 141.
4) Ebenda. Bd. CXII. S. 275.

0,02 g eines Rückstandes hinterliess, das die nadelförmigen charakteristischen Krystalle des Coffeïns aufwies. Es waren aber nur 2/3 Proc. des eingegebenen Coffeïns als solches im Harn nachweisbar. —

Gegen die Deutung nun, dass das Auftreten von Methylxanthin im Hundeharn eine Folge der Einnahme von Coffeïn sei, könnte vielleicht noch der Einwand erhoben werden, dass auch unter physiologischen Bedingungen die Körper der Xanthingruppe im Harn vorkommen.

So hat das Xanthin Strecker[1]) im Menschenharn, Salomon[2]) und Baginsky[3]) spurenweise im Hundeharn, Salomon das Heteroxanthin $C_5H_3(CH_3)N_4O_2$ im Menschen- und Hundeharn, Thudichum[4]) das Paraxanthin $C_5H_2(CH_3)N_4O_2$ (und ebenso Salomon[5])) im Menschenharn, Pouchet[6]) im Menschen-, Pecile[7]) im Schweineharn das Guanin $C_5H_4N_4(NH)O$, Salomon[2]) und auch Baginsky[3]) im Menschen- und Hundeharn das Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$, Pouchet (l. c.) endlich das Carnin $C_7H_8N_4O_3$ und in neuester Zeit Balke[8]) das Episarkin $C_4H_6N_3O$ nachgewiesen. Doch konnten in allen diesen Versuchen, obgleich Hunderte und Tausende von Litern Harn benutzt wurden, immer nur Quantitäten der Substanzen isolirt werden, die zu der von mir im Coffeïnharn gefundenen Methylxanthinmenge in keinem Verhältniss stehen. Zum Ueberfluss habe ich noch den normalen Harn zweier Hunde in 2 Versuchen (Nr. V und VI) mittelst der Kupfermethode bearbeitet; im ersteren Falle wurde von einem Hunde, der nie Coffeïn bekommen hatte, aus 2 Litern 11 mg, im zweiten von einem Hunde, der seit einem Monat kein Coffeïn erhalten hatte, aus 15 Litern 8 cg eines Gemenge erhalten, in dem sich qualitativ neben Heteroxanthin auch Xanthin (Reaction mit Salpetersäure beim Verdampfen) und Spuren von Carnin (leichte Trübung durch neutrales Kupferacetat, die beim Erwärmen verschwindet) nachweisen liessen. Erwägt man ferner die quantitativen Differenzen, (in Versuch III wurden 0,57 g Methylxanthin im Liter Coffeïnharn gefunden) so ist ein Zweifel daran, dass das Auftreten des Methylxanthins eine Folge der Coffeïnaufnahme ist, wohl nicht mehr möglich.

---

1) Liebig's Annalen. Bd. CII. S. 108.
2) Hoppe's Zeitschr. Bd. XI. S. 414.
3) Ebenda. Bd. VIII.
4) Annals of chem. medicine I. 1879.
5) Berliner Berichte, Bd. XVI u. XVIII.
6) Thèse. Paris 1880.
7) Liebig's Annalen. Bd. CLXXXIII.
8) Zur Kenntniss der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893.

Da das Coffeïn bekanntlich ein Trimethylxanthin ist, so ist das Auftreten einer gewissen Quantität Monomethylxanthin im Harn ein Hinweis darauf, dass im Organismus die Methylgruppen eliminirt werden; es galt nun, den Reactionsverlauf in der Hinsicht weiter zu verfolgen, ob das isolirte Monomethylxanthin das Endproduct der im Organismus stattfindenden Reaction sei, oder ob es als Zwischenproduct aufzufassen sei einer Umwandlung des Coffeïns in Xanthin, aus dem dann weiter Ammoniak und durch die bekannte Synthese Harnstoff entsteht. Um in dieser Frage, die dadurch, dass nur $^1/_{10}$ des eingeführten Coffeïn als Methylxanthin wiedergefunden wurde, schon bis zu einem gewissen Grade entschieden war, ein definitives Resultat zu erhalten, verfütterte ich an 2 Hunde Monomethylxanthin.

VII. Ein 1 kg schwerer Hund erhielt am 28. November Abends $^1/_2$ 6 Uhr subcutan 1 g Methylxanthin, das in 3 ccm einer verdünnten Sodalösung gelöst war. Der Hund, der infolge der Injection ein niedergeschlagenes Aussehen hatte und Zeichen von Schmerz zeigte, wurde am 1. December Morgens todt gefunden. Die Section ergab: Entzündung und beginnende Eiterung an den Injectionsstellen, die Nieren mit Blut überfüllt; die übrigen Organe sind normal, die Blase ist leer. Die 200 ccm Harn, die ich während der Versuchsdauer erhalten hatte, ergaben mit der Kupfermethode jedoch nur einige Milligramm einer Substanz, die nach ihren charakteristischen Reactionen als Monomethylxanthin angesehen werden konnte.

VIII. Einem 4 kg schweren Hunde wurden nach Präparation der Ureteren in die Halsader 25 ccm einer mittelst Soda alkalisch gemachten Lösung von 0,2 g Methylxanthin injicirt. Auf den hierbei erzielten diuretischen Effect will ich weiter unten eingehen, hier will ich über die Elimination des gereichten Körpers nur bemerken, dass sich schon in den Ureterencanülen geringe Mengen, alles zusammen etwa 0,1 g, einer weissen krystallinischen Substanz ausschieden, die alle Reactionen des Methylxanthins gab. Auch im Harn konnte ich mittelst der Kupfermethode die Anwesenheit dieses Körpers nachweisen, jedoch war seine Menge zu einer Wägung zu gering.

Beide Versuche beweisen evident, dass der Organismus des Hundes Methylxanthin zu zersetzen im Stande ist und dass letzteres, wenn es auch nach Coffeïngaben in beträchtlicher Menge im Harn nachzuweisen ist, doch nur als Zwischenproduct einer vermuthlich bis zur Harnstoffbildung führenden Reaction aufzufassen ist.

2. Experimente an Kaninchen.

Um zu prüfen, wie weit eine Verallgemeinerung der für den Hund gefundenen Thatsachen auch in Bezug auf andere Thiere statthaft ist, stellte ich zunächst Versuche an Kaninchen an und begann dieselben mit einer Untersuchung auf etwa im normalen Harn vorkommendes Methylxanthin.

IX. Der während 4 Tagen von 4 normalen Kaninchen gesammelte Harn ergab mit der Kupfermethode behandelt nur eine geringe Menge eines Rückstandes, von dem durch Verdampfen mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium festgestellt werden konnte, dass er keinen zur Xanthingruppe gehörigen Körper enthielt.

X. Nachdem auf diese Weise die Abwesenheit von Körpern der Xanthingruppe im normalen Kaninchenharn erwiesen war, wurde die Art der Coffeïnausscheidung bei diesen Thieren in der Weise untersucht, dass 4 Kaninchen je 0,5 g in 3 Tagen verabreicht wurden. Der während 72 Stunden gesammelte Harn — er betrug 900 ccm und war alkalischer Reaction — wurde in der üblichen Weise nach der Kupfermethode behandelt. Ich erhielt so 0,104 g einer Substanz, welche die Reactionen der Körper der Xanthingruppe zeigte. Was die zur Differenzirung der verschiedenen Körper dieser Gruppe öfter herangezogene Farbenreaction anlangt, so gab die Substanz mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium oder mit Salpetersäure eingedampft einen feuerrothen Rückstand, der auf Zusatz eines Tropfens Kalilösung violette Farbe annahm. Es hatte sich also im Wesentlichen um Xanthin gehandelt, Monomethylxanthin war jedenfalls nicht nachzuweisen.

Ich untersuchte nunmehr das Verhalten des Coffeïns bei intravenöser Injection.

XI. Einem Kaninchen mittlerer Grösse wurden in die Vena jugularis innerhalb 2 Stunden zusammen 0,2 g Coffeïn, in 25 ccm Wasser gelöst, eingespritzt. Der während 4½ Stunden gesammelte Harn — 90 ccm, schwach alkalischer Reaction — wurde mit Bleiessig und NH_3 gefällt: im Bleiniederschlage, der in der üblichen Weise verarbeitet wurde, liess sich kein Monomethylxanthin nachweisen, das Filtrat wurde mit Chloroform extrahirt, das Extract mit Petroläther gefällt, der Niederschlag wieder in Chloroform gelöst. Beim Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 0,015 g eines nadelförmigen Körpers, der, durch die Darstellungsmethode schon als Coffeïn charakterisirt, sich als solches auch durch die Reactionen, besonders die Farbenreaction zu erkennen gab, indem beim Eindampfen mit HCl

und $KClO_3$ oder mit HNO_3 ein rother Rückstand hinterblieb, der durch verdünnte Kalilösung violett gefärbt wurde.

Man hat nach diesen Versuchen wohl die Berechtigung anzunehmen, dass ein Theil des gereichten Coffeïns im Kaninchenharn unverändert wiedererscheint, dass der grösste Theil desselben aber zersetzt wird, und dass die Art der Zersetzung — auch wenn es mir nicht gelang Monomethylxanthin nachzuweisen, der Nachweis des Xanthins spricht dafür — bei beiden Thierarten in demselben Sinne, dem einer Entmethylirung, verläuft. Immerhin war es aber doch, nicht nur der Vollständigkeit wegen, sondern auch wegen der gefundenen Differenzen in den Einzelheiten, wünschenswerth, die Versuche auch auf den Menschen auszudehnen.

3. Versuche am Menschen.

Ich habe dieselben in dreierlei Richtung angestellt, indem ich meinen Harn untersuchte: 1. bei gänzlicher Entziehung aller coffeïn- oder theobrominhaltigen Nahrungsmittel, 2. nach reichlichem Genuss von Thee, Kaffee u. s. w., 3. nach Einnahme von Coffeïn.

XII. Am 4. Juli vorigen Jahres begann ich mit der absoluten Carenz aller coffeïn- oder theobrominhaltigen Nahrungs- und Genussmittel. Aus meinem vom 10.—12. Juli innerhalb 48 Stunden gesammeltem Harn, 2,2 Liter, erhielt ich bei der Verarbeitung mittelst der Kupfermethode 0,03 g eines feinen gelblichen Pulvers, dessen Untersuchung ergab, dass es unstreitig zum grossen Theile aus Xanthin bestand (Reaction mit Oxydationsmitteln), in welchem aber Monomethylxanthin durchaus nicht nachzuweisen war.

Genau dasselbe Resultat erhielt ich, als ich nunmehr, ohne meine Lebensweise sonst weiter zu ändern, täglich 2 mal schwarzen Kaffee und Abends Thee genoss (Versuch XIII). Aus der 48 stündigen Harnmenge (3,3 Liter) erhielt ich mit der Kupfermethode 0,132 g einer Substanz, in der sich reichliche Mengen Xanthin, vermengt mit anderen Basen dieser Gruppe fanden, Methylxanthin jedoch liess sich darin in keiner Weise nachweisen. Da der Versuch, Coffeïn aus dem Harn zu extrahiren, ein negatives Resultat ergab, so lässt sich wohl der interessante Schluss ziehen, dass die im Kaffee aufgenommenen Coffeïnmengen im Organismus zersetzt werden und eine beträchtliche Vermehrung der Xanthinkörper herbeiführen.

Um nunmehr die Ausscheidungsverhältnisse des direct verabreichten Coffeïns aus dem menschlichen Organismus untersuchen zu können, nahm ich innerhalb 3 Tagen 2 g Coffeïn per os ein, behandelte den



während der ganzen Versuchsdauer gelassenen Harn mit Kupferacetat und untersuchte Niederschlag und Filtrat gesondert. Aus dem Niederschlag erhielt ich 0,2 g einer weissen, pulverartigen, sehr schweren Substanz, welche aus heissem Wasser nicht in den für das Monomethylxanthin charakteristischen Nadeln, sondern in mikroskopisch kleinen krystallinischen Fragmenten sich ausschieden. Mit Salpetersäure verdampft hinterlässt der Körper einen rothen Rückstand, der auf Zusatz von Kalilösung ins Violette umschlägt. Eine Kjeldahl'sche N-Bestimmung, mit 0,1155 g Substanz angestellt, ergab 31,00 Proc. N, so dass der Körper wohl als Dimethylxanthin, $C_7H_8N_4O_2$, für das sich 31,11 Proc. N berechnen, anzusehen ist. — Aus dem Filtrat vom Kupferniederschlag erhielt ich durch Extraction mit Chloroform einen Körper in genügender Quantität, um ihn durch Krystallform und Murexidreaction als Coffeïn identificiren zu können.

Die vorstehend mitgetheilten Untersuchungen scheinen mir die Ausscheidungsverhältnisse des Coffeïns hinreichend klarzulegen: sie ergeben, dass bei allen drei Thierarten nur ein kleiner Theil des Coffeïns im Harn wieder unverändert ausgeschieden wird, dass der grösste Theil im Organismus in der Weise abgebaut wird, dass unter stufenweiser Elimination der Methylgruppen Xanthin gebildet wird, welches seinerseits wieder als Vorstufe der Ammoniak- und Harnstoffbildung anzusehen ist. Unter diesen Abbauproducten verdient ein besonderes Interesse das beim Hunde isolirte Monomethylxanthin. Während es bisher nur aus normalem Harn in ganz geringen Quantitäten (Salomon isolirte 1 g aus 1000 Litern) oder synthetisch im unreinen Zustande von Gautier[1]) dargestellt werden konnte, ergiebt sich aus meinen Versuchen eine ebenso einfache wie ergiebige Bereitungsweise, die mir eine pharmakologische Untersuchung des Körpers ermöglichen wird. Aus meinen Versuchen dürfte sich aber auch die Erklärung dafür ergeben, dass frühere Untersucher so verschiedene, einander widersprechende Resultate erhielten. Nicht nur dass sie übersahen, dass der Abbau des Coffeïns bei den verschiedenen Thierarten ein graduell verschiedener sei, ihre Methodik des Coffeïnnachweises war auch insofern eine falsche, als sie, ohne das Methylxanthin entfernt zu haben, den Harn direct mit Chloroform extrahirten und das Extract nach Weidel auf Coffeïn prüften; sie übersahen, dass auch Methylxanthin aus wässriger Lösung in hinreichender Menge in das Chloroform übergeht, um die Weidel'sche Reaction in exquisiter Weise zu zeigen.

---

1) C.-R. de l'Ac. des Sciences. Vol. XCVIII. p. 1523.

II. Untersuchungen über die Harnausscheidung nach Monomethylxanthin.

Es steht fest, dass das Coffeïn die Harnentleerung bei den verschiedenen Thieren in sehr verschiedener Weise beeinflusst; während es nämlich beim Kaninchen dieselbe bedeutend vergrössert, hat es beim Hunde gar keine diuretische Wirkung. Diese Thatsache, welche fast alle Autoren erwähnen, habe auch ich, als ich viele Thiere zum Zweck der vorstehenden Untersuchungen längere Zeit hindurch mit Coffeïn behandelte, stets feststellen können. Vergleicht man nun diese Thatsache mit der oben gefundenen, dass nach Coffeïneingabe im Hundeharn sich Methylxanthin in reichlicher Menge, Coffeïn zu kaum 0,7 Proc., im Kaninchenharn dagegen Coffeïn zu 7 Proc. und gar kein Methylxanthin findet, so liegt es nahe, diese beiden Erscheinungen zu verknüpfen und sie als von einander abhängig anzusehen. Mit anderen Worten, man kann leicht dazu geneigt sein, anzunehmen, dass die harnvermehrende Wirkung nur dem Coffeïn selbst als solchem zukommt, dass also Diurese nur dann eintritt, wenn das Coffeïn selbst mit den Nierenepithelien in Berührung kommt, beim Hunde die Harnvermehrung also nur darum ausbleibt, weil das zugeführte Coffeïn, ehe es bis zu den Nieren gelangt, im Organismus zum weitaus grössten Theil in Monomethylxanthin umgewandelt wird.

Um die Richtigkeit dieser Vermuthung zu prüfen, musste zunächst festgestellt werden, ob und in wie weit dem Methylxanthin eine diuretische Wirkung zukommt. Die zu diesem Zweck ausgeführten Versuche ergaben Folgendes:

I. Versuch.

Hund 4,2 kg (Präpariren der Jugularis, Ureterencanülen). Um 4 Uhr werden 3 g Chloral per os gegeben.

Zeitdauer	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
4 h 40 m bis 4 h 50 m	—	Einspritzung in die Jugularis von 25 ccm einer physiologischen Chlornatriumlösung.
5 h — m bis 5 h 10 m	0,4	
5 h 10 m bis 5 h 20 m	0,6	
5 h 20 m bis 5 h 30 m	0,5	Einspritzung in die Jugularis von 25 ccm einer physiologischen Chlornatriumlösung.
5 h 30 m bis 5 h 40 m	0,6	
5 h 40 m bis 5 h 45 m	—	In die Jugularis 10 ccm einer 8proc. Monomethylxanthinlösung.

Zeitdauer	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
5 h 40 m bis 5 h 50 m	1	
5 h 50 m bis 6 h — m	1,2	
6 h — m bis 6 h 5 m	—	In die Jugularis 15 ccm derselben Monomethylxanthinlösung.
6 h — m bis 6 h 10 m	0,2	
6 h 10 m bis 6 h 20 m	0,2	
6 h 20 m bis 6 h 30 m	0,8	
6 h 30 m bis 6 h 40 m	0,4	
6 h 40 m bis 6 h 50 m	0,1	Versuch abgebrochen. Der Hund ist ganz normal: Er hat in ganzen 0,2 g Monomethylxanthin erhalten.

Nachdem auf diese Weise festgestellt worden war, dass Monomethylxanthin beim Hunde keine diuretische Wirkung hat, wollen wir weiter sehen, welche Wirkung es in diuretischer Beziehung auf das Kaninchen hat.

II. Versuch.

Kaninchen 2,2 kg (Präpariren der Jugularis, Blasencanüle).

Zeitdauer	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
5 h 10 m bis 5 h 20 m	—	In die Jugularis 15 ccm einer physiologischen Chlornatriumlösung.
5 h 20 m bis 5 h 30 m	0,5	
5 h 30 m bis 5 h 40 m	0,6	
5 h 40 m bis 5 h 50 m	0,6	
5 h 50 m bis 6 h — m	0,6	
6 h — m bis 6 h 5 m	—	In die Jugularis 5 ccm einer 8proc. Monomethylxanthinlösung.
6 h — m bis 6 h 10 m	5	
6 h 10 m bis 6 h 20 m	3,5	
6 h 45 m bis 6 h 55 m	2	
6 h 55 m bis 7 h — m	—	In die Jugularis 5 ccm derselben Monomethylxanthinlösung,
6 h 55 m bis 7 h 5 m	7,9	
7 h 5 m bis 7 h 15 m	3,2	
7 h 15 m bis 7 h 20 m	—	In die Jugularis 10 ccm derselben Monomethylxanthinlösung.
7 h 15 m bis 7 h 25 m	**23**	
7 h 25 m bis 7 h 30 m	5,6	
7 h 30 m bis 7 h 35 m	1,6	
7 h 35 m bis 7 h 40 m	1,6	Man unterbricht den Versuch. Das Kaninchen ist ganz normal: Es hat im ganzen 0,16 g Monomethylxanthin in 20 ccm Wasser erhalten.

Um festzustellen, ob und in welchem Maassstabe die verstärkte Harnentleerung von der Anwesenheit der zur Lösung des Monomethylxanthins zugesetzten Sodamenge abhänge, wurde beim folgenden Versuche zunächst dem Thiere eine Chlornatriumlösung injicirt, die auch die zur Lösung der Substanz gebrauchte Sodamenge enthielt.

III. Versuch.

Kaninchen 2,1 kg (Präpariren der Jugularis, Blasencanüle).

Zeitdauer	Abgegebene Harnmenge in ccm	Bemerkungen
11 h 30 m bis 11 h 40 m	0,5	
11 h 40 m bis 11 h 50 m	0,3	
11 h 50 m bis 12 h — m	0,2	
12 h — m bis 12 h 5 m	—	In die Jugularis 5 ccm einer Chlornatrium-Lösung, Na_2CO_3 enthaltend.
12 h — m bis 12 h 10 m	0,2	
12 h 10 m bis 12 h 20 m	0,2	
12 h 20 m bis 12 h 25 m	—	In die Jugularis 10 ccm derselben Lösung.
12 h 20 m bis 12 h 30 m	0,9	
12 h 30 m bis 12 h 40 m	0,6	
12 h 40 m bis 12 h 45 m	—	In die Jugularis 10 ccm derselben Lösung.
12 h 40 m bis 12 h 50 m	2,2	
12 h 50 m bis 1 h — m	1,2	
1 h — m bis 1 h 5 m	—	In die Jugularis 6 ccm einer Monomethylxanthinlösung (0,1 g in 15 ccm H_2O).
1 h — m bis 1 h 10 m	6,2	
1 h 10 m bis 1 h 20 m	2,4	
1 h 20 m bis 1 h 25 m	—	In die Jugularis 9 ccm derselben Monomethylxanthinlösung.
1 h 20 m bis 1 h 30 m	23	
1 h 30 m bis 1 h 40 m	5,6	
1 h 40 m bis 1 h 50 m	2,2	
1 h 50 m bis 2 h — m	1	
2 h — m bis 2 h 10 m	1	
2 h 10 m bis 2 h 20 m	1	
2 h 20 m bis 2 h 30 m	1	Versuch abgebrochen. Das Thier ist ganz normal: Es hat im ganzen 0,1 g Monomethylxanthin in 15 ccm H_2O erhalten.

Wie man sieht, ergeben die vorstehenden Protocolle nicht nur keine Bestätigung, sondern sogar eine unzweideutige Widerlegung der aufgestellten Vermuthung. Ohne uns auf eine pharmakologische Unter-

suchung des Methylxanthins an dieser Stelle einlassen zu wollen, können wir doch von demselben eine noch viel markantere harntreibende Wirkung als vom Coffeïn beim Kaninchen constatiren, während beim Hunde sogar fast eine Verringerung der Harnmenge zu beobachten war. Da somit die Einwirkung des Methylxanthins auf die Nieren der des Coffeïns vollkommen parallel einhergeht, so ist aus dem nur graduell verschiedenen Abbau, den das Coffeïn bei den verschiedenen Thierspecies erfährt, seine verschiedene harntreibende Wirkung nicht zu erklären.

III. Versuche mit Theobromin.

Zum Schlusse meiner Untersuchungen habe ich auch das Theobromin in dieselben eingezogen, weil es als Dimethylxanthin in der vorliegenden Frage ein besonderes Interesse verdient und bisher nur von Schneider (l. c.) untersucht wurde, welcher fand, dass es im thierischen Organismus, wenn auch in geringerem Grade als das Coffeïn, zersetzt wird.

Ein Hund erhielt innerhalb 10 Tagen mit Fleisch gemischt 10 g Theobromin; der gesammelte Harn wurde, nach Reinigung mit Kalkmilch, in der üblichen Weise mit essigsaurem Kupfer gefällt, und Niederschlag und Filtrat gesondert untersucht.

Aus dem Niederschlage wurde in der oben angegebenen Weise — durch Zerlegen mit Schwefelwasserstoff, Extrahiren mit Wasser, Auflösen der beim Erkalten ausgeschiedenen Krystalle in verdünntem NH_3, Ausfällen mit Essigsäure — 2 g einer Substanz erhalten, welche in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften vollkommen mit dem Monomethylxanthin übereinstimmte. Auch eine in oben angebener Weise ausgeführte Analyse bestätigte diesen Befund:

0,1721 g ergaben 0,2728 g CO_2 und 0,0640 g H_2O, d. h.
43,22 Proc. C und 4,13 Proc. H.
Berechnet für $C_6H_6N_4O_2$: 43,37 Proc. C und 3,61 Proc. H.

Aus dem Filtrat wurde nach Entfernung des Kupfers als Schwefelkupfer, durch Extraction mit Chloroform 0,3 g eines Pulvers gewonnen, welches alle Eigenschaften des Theobromins hatte. Auch aus den während der ganzen Dauer des Versuches angesammelten Excrementen liess sich durch Extraction mit Alkohol eine geringe Menge eines gelben Körpers gewinnen, welcher deutlich die Murexidreaction zeigte.

Man ersieht aus dem Vorhergehenden, dass die Zersetzung, die das Theobromin im Organismus des Hundes erfährt, qualitativ voll-



kommen dieselbe ist, wie die des Coffeïn; nur quantitativ scheint ein Unterschied in der Weise zu bestehen, dass eine grössere Quantität (3 Proc.) Theobromin unverändert in den Harn übergeht, von dem im Organismus zersetzten Theobromin aber eine grössere Quantität (20 Proc.) als beim Coffeïn (10 Proc.) als Monomethylxanthin ausgeschieden wird.

Nachdem die vorstehenden Untersuchungen und die Abfassung des Manuscripts zum Abschluss gekommen waren, erfuhr ich durch private Mittheilung von Seiten der Autoren, dass die Herren Bondzynski und Gottlieb eine ähnliche Untersuchung, namentlich mit dem Theobromin, ausgeführt haben, die demnächst in diesem Archiv zur Veröffentlichung gelangt. Beide Arbeiten sind also zu gleicher Zeit und ganz unabhängig von einander entstanden.

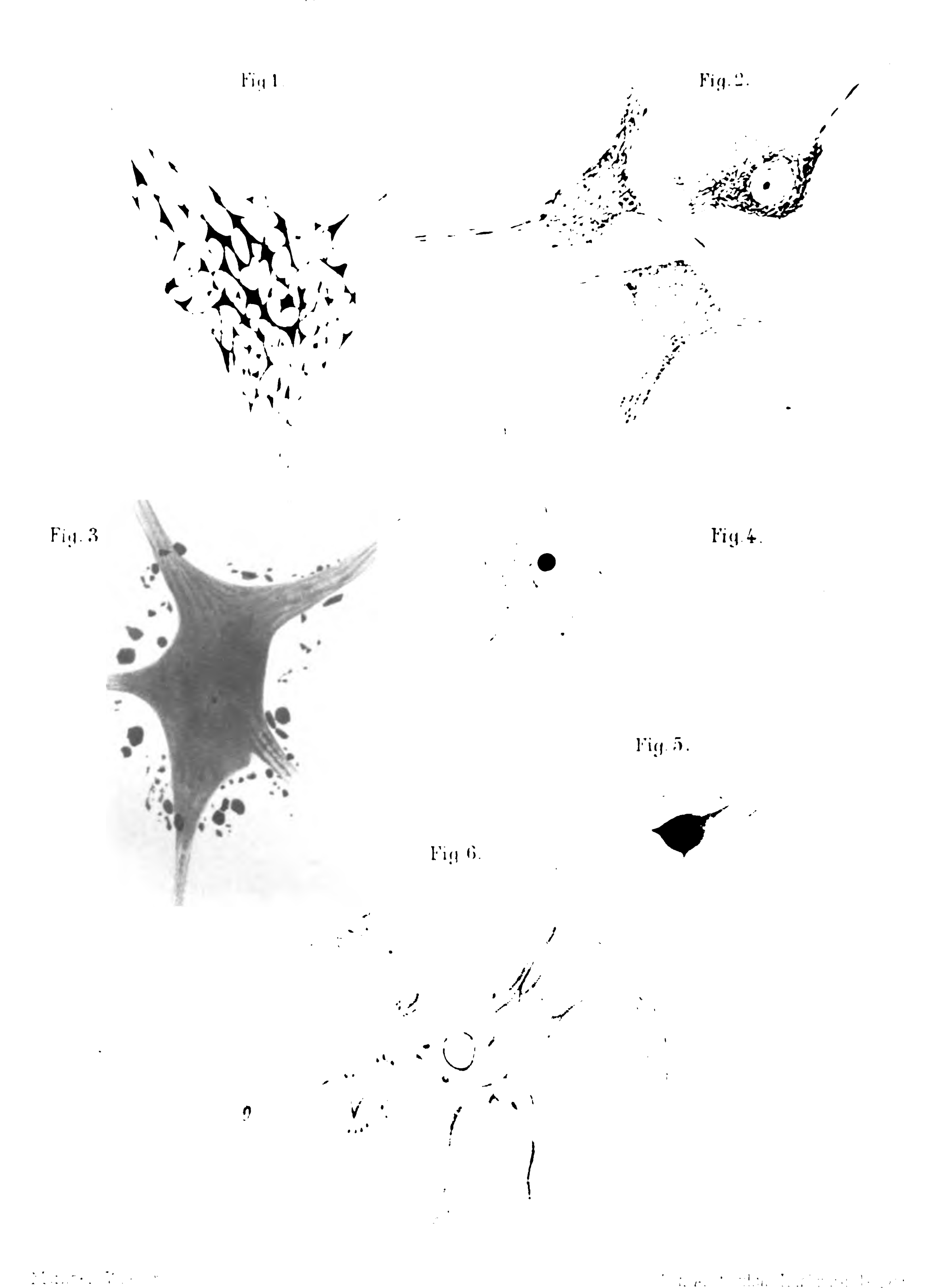
Berichtigung

zur Arbeit XIII. Seite 144.

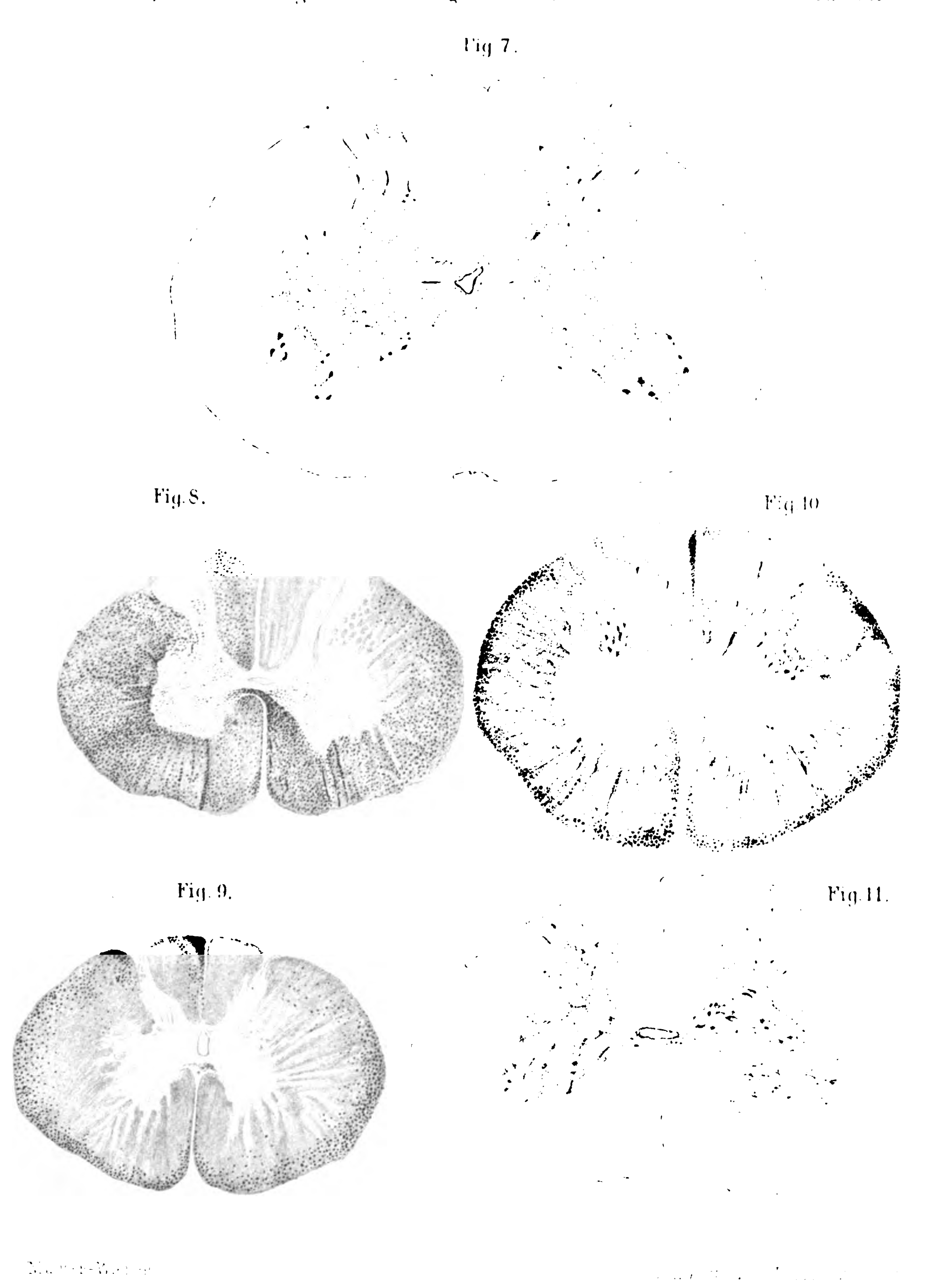
Statt: Dr. med. et phil. W. v. Sobieranski, Assistent am pharmakolog. Institut in Marburg

lies: Dr. med. et phil. W. v. Sobieranski, Docent der Pharmakologie u. Toxikologie an der Universität Marburg.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



F. C. W. Vogel



F. C. W. Vogel

